

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNEE 1970

N 24

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Monsieur Albert GOLBERG

né le 24 Décembre 1942 à LIMOGES (Hte Vienne)

Ancien externe des Hopitaux

Presentée et soutenue publiquement le 16 DEC. 1970

DYSGENESIE GONADIQUE
CHEZ LES SUJETS A PHENOTYPE FEMININ

CARYOTYPE .. FRONTIERES

President : Monsieur le Professeur R. ROUCHY

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE D'ANGERS

ANNEE 1970

N

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Monsieur Albert GOLBERG

né le 24 Décembre 1942 à LIMOGES (Hte Vienne)

Ancien externe des Hopitaux

Presentée et soutenue publiquement le

**DYSGENESIE GONADIQUE
CHEZ LES SUJETS A PHENOTYPE FEMININ**

CARYOTYPE .. FRONTIERES

President : Monsieur le Professeur R.ROUCHY



F A C U L T E M I X T E
D E M E D E C I N E E T D E P H A R M A C I E d ' A N G E R S

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine d'ANGERS : Professeur ROUCHY

Professeurs Honoraires de l'Ecole Nationale de Médecine d'ANGERS : MM. DAVID, ROUSSEAU, AMSLER.

Président du Conseil Transitoire :

M. J.C. RENIER

Assesseur :

M. H. GERMAIN

I - PROFESSEURS

a) Professeurs Titulaires

MM. COTTIN	Chimie Générale
DELAITRE	Clinique Médicale Infantile
DESJOBERT	Pharmacie Chimique et Toxicologie
FRESSINAUD	Clinique Médicale B
GERMAIN	Botanique et Cryptogamie
GOYER	Clinique Chirurgicale B
GUERIN	Biophysique Médicale
GUNTZ	Anatomie
HERISSET	Matière Médicale
HERMANN	Clinique Ophtalmologique
JOLIVET	Chimie Analytique
LAFARGUE	Pharmacie Galénique
MARTIN	Pathologie Chirurgicale
MENARD	Hygiène et Médecine Sociale
NAULLEAU	Clinique Chirurgicale A
OURY	Clinique Pneumo-Phtisiologique
PERREAU	Clinique Médicale A
RENIER	Clinique Rhumatologique
ROUCHY	Clinique Obstétricale et Gynécologique
SIMARD	Anatomie Pathologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545910_0021

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.M.	HOCQUET	Parasitologie (M.C.A.)
	PARSY	O.R.L.
	PERTUS	Urologie
	ROGNON	Chirurgie générale

III - A G R E G E S

M.M.	GODLEWESKI	Neurologie et Psychiatrie
	TESTARD	Pédiatrie
	THUAU	Pathologie Médicale

IV - MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M.M.	AUGEREAU	Pharmacodynamie
	BAILLY	Physique
Mme	CAVELLAT	Anesthésiologie
M.M.	CARON	Électroradiologie
	COULLAUD	Physiologie
	FRESNEAU	Médecine Générale et Thérapeutique
	JOUBAUD	Médecine Générale et Expérimentale
	PILLET	Anatomie
	PILLOT	Bactériologie
	PLANE	Chirurgie Générale
Mlle	PRELOT	Zoologie
M.	TADEI	Thérapeutique
Mlle	QUERO	Microbiologie

Secrétaire de la Faculté Mr R. MAILLEUX

Conservateur de la Bibliothèque de l'Université Mme GALKOWSKI

Par délibération en date du 28 Janvier 1966,
la Faculté réunie en conseil, a arrêté que les
opinions émises dont les dissertations qui lui
seront présentées, doivent être considérées
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de l'infinie reconnaissance
que je leur dois.

A LA MEMOIRE DE MON COUSIN

Monsieur le Docteur Yvan SUCHMANN

Chirurgien des Hôpitaux.

Il a toujours été pour moi un guide et
un exemple.

Hommage de ma grande affection.

AUX MIENS ET A MES AMIS.

A Monsieur le Professeur R. ROUCHY

Doyen Honoraire de la Faculté de
Médecine et de Pharmacie d'Angers.

Professeur de clinique obstétricale et gynécologique.

Gynécologue - accoucheur des Hôpitaux

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui nous a fait l'honneur et le plaisir
d'accepter la présidence de cette thèse.

Les douze mois passés dans son service
restent un des meilleurs souvenirs de
notre Externat.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et
de notre respect.

A Monsieur le Docteur Albert NETTER

Médecin des Hôpitaux

Professeur au Collège de Médecine.

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait bénéficier de la richesse de
son enseignement.

Qu'il me permette de lui exprimer ici, ma
très sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P. PERREAU

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et
du grand respect que nous lui portons.

A Monsieur le Professeur L. FRESSINAUD-MASDEFIEUX

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma
profonde gratitude.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur L. FRESSINAUD-MASDEFEIX

Monsieur le Professeur P. PERREAU

Monsieur le Professeur R. DELAITRE

Monsieur le Professeur M. GUNTZ

Monsieur le Professeur R. ROUCHY.

dont nous avons eu l'honneur d'être l'Externe.

Ils sont à la base de notre savoir médical.

Profonde reconnaissance.

LES DYSGENESIES GONADIQUES
CHEZ LES SUJETS A PHENOTYPES FEMININS

Etude caryotypique, frontières

- ABREVIATIONS et NOMENCLATURE -

NOMENCLATURE

La nomenclature utilisée pour définir un caryotype donné, est celle qui a été définie en 1966 par la convention de Chicago.

Le caryotype est défini en indiquant d'abord le nombre total de chromosomes suivi d'une virgule, puis les chromosomes sexuels suivis d'une virgule.

Pour définir les remaniements de structure, le bras long d'un chromosome est représenté par la lettre "q" et le bras court par la lettre "p".

Les signes (+) ou moins (-) indiquent un excès de longueur d'un bras ou une perte.

Exemples : 46,XY : Homme normal
 46,XX : Femme normale
 45,X : Syndrome de TURNER
 46,XXp- Délétion du bras court d'un chromosome X

Les aberrations de structures affectant le chromosome X, sont essentiellement :

- a) La délétion : perte d'un fragment chromosomique résultant d'une cassure unique ; perte du bras court ou d'une partie du bras long.
- b) Chromosome en anneau (Xr) : cassure double de chaque extrémité du chromosome, suivie de la soudure des deux tranches de section
- c) Isochromosome : cassure affleurant le centromère et suivie de la formation d'un néo-chromosome constitué par deux fois le même bras.
- d) La translocation : On ne connaît pas chez l'homme d'exemple de translocation de l'X sur un autosome mais il existe des observations de translocation probable de l'Y ou de fragment de l'Y sur un autosome.

ABREVIATIONS

Les caractères sexuels secondaires : seins, pilosité axillaire et pubienne, ont été résumés de la façon suivante dans les observations :

- S0 : aucun développement mammaire
- S1 : surélévation du mamelon, derrière lequel on sent un placard grenu, et élargissement de l'aréole.
- S2 : les mamelons se pigmentent, le sein est périforme.
- S3 : forte saillie du mamelon, forme adulte hémisphérique.
- P0 : aucun poil pubien
- P1 : apparition de poils sur les grandes lèvres
- P2 : les poils gagnent le mont de Vénus
- P3 : la toison pubienne s'étend au pli de l'aîne
- A0 : aucun poil axillaire
- A1 }
- A2 } selon la densité et l'extension des poils axillaires.
- A3 }

Autres abréviations utilisées dans les observations :

- 17 CS : 17 Cétostéroïdes
 - 17 OH: 17 Hydroxystéroïdes
 - G U T : Gonadotrophines urinaires totales
 - $O_1 + O_2 + O_3$: Oestrone + Oestradiol + Oestriol
 - Pg II² : Prénandiol
 - A + E : Androstérone + Etiocholanolone.
-

- PLAN d' ETUDE -

- Le syndrome de TURNER
- Les Dysgénésies gonadiques pures, 46,XY;
- Les Dysgénésies gonadiques pures avec menstruations.
- Frontières des dysgénésies gonadiques
 - Ménopauses précoces avec anomalies du caryotype
 - Syndrôme de STEIN avec anomalies du caryotype.

A propos de chaque série d'observations, nous ferons une triple étude : clinique, anatomique et cytogénétique et nous comparerons les résultats avec les données de la littérature.

- INTRODUCTION - ---

Les dysgénésies gonadiques se caractérisent essentiellement par un état anatomique particulier de la gonade, aplasique, ou plus ou moins malformée, coexistant avec une anomalie du caryotype.

Cet état de la gonade réalise le plus souvent une castration fœtale vraie expliquant le phénotype féminin de ces malades quel que soit le caryotype.

Selon qu'il existe ou non une insuffisance staturale, et un syndrome malformatif, on parlera de syndrome de TURNER, ou de dysgénésie gonadique pure.

Selon qu'il existe ou non une anomalie du caryotype, on parlera de dysgénésie gonadique pure à caryotype féminin normal 46,XX, ou avec anomalie du caryotype 46,XY; ou mosaïque.

Enfin, nous verrons qu'il existe une forme particulière de dysgénésie de la gonade, le gonadoblastome, gonade qui présente toutes les caractéristiques de la progonade embryonnaire.

Nous avons étudié une série de 36 observations de dysgénésie gonadique provenant du Service d'Endocrinologie et de Physiopathologie de la reproduction du Professeur A. NETTER (Hôpital NECKER - PARIS).

- SYNDROME DE TURNER -

HISTORIQUE -

- En 1938, TURNER décrivait sept sujets de phénotypes féminins, atteints d'infantilisme sexuel, de nanisme et de diverses malformations dont le cubitus valgus et le ptérygium colli.
 - En 1942, ALBRIGHT, SMITH et FRASER, puis VARNEY, KENYON et KOCH mirent en évidence une élévation de l'élimination des gonadostimulines chez ces malades.
 - Ce sont WILKINGS et FLEICHMANN qui au cours d'une laparotomie découvrirent l'agénésie des gonades, expliquant ainsi l'infantilisme sexuel.
 - En 1950, JOST rapproche cette aplasie de la gonade chez des sujets de phénotype féminin, de ses expériences de castration fœtale chez des embryons d'animaux mâles ou femelles, ce qui lui permet d'établir qu'en l'absence de gonade, l'organogénèse s'établit toujours dans le sens féminin. Il émet alors l'hypothèse que ces sujets pouvaient être génétiquement mâles, ce qui parut confirmer l'absence de masse chromatinienne dans les frottis de la majorité de ceux-ci (MOORE et BARR 1953 - WILKINS 1954).
 - C'est FORD et COLL en 1959 qui mettent en évidence le caryotype haplo X de ces malades, décrivant ainsi la première anomalie chromosomique des gonosomes.
 - Des travaux récents, en particulier ceux de CARR, semblent montrer que chez l'embryon haplo X, la gonade n'est pas toujours aplasiée, mais parfois formée, de façon plus ou moins anormale, et que ce n'est qu'ultérieurement qu'elle régresse. Ces travaux peuvent être à l'origine d'une tentative d'explication des syndrômes de TURNER avec menstruations, s'expliquant par la persistance de follicules en très petit nombre au sein du stroma ovarien.
-

GENERALITES -

Depuis une dizaine d'années de nombreuses observations de syndrome de TURNER furent publiées ; celui-ci semblait bien défini, tant sur le plan clinique, biologique, qu'anatomique et cytogénétique.

Nous rappellerons brièvement ses caractéristiques essentielles :

Il s'agit de sujets de petite taille, environ 142cm, de phénotype féminin, consultant habituellement vers l'âge de 16 ans pour un retard pubertaire et statural se traduisant par une aménorrhée primaire et une absence de développement des caractères sexuels secondaires, seins inexistant, aisselles glabres, pilosité pubienne pauvre ou absente.

Au retard de croissance et à cet impubérisme, s'ajoute le troisième élément clinique du syndrome : l'existence de dystrophies congénitales. Celles-ci sont diverses, elles peuvent se grouper pour donner un tableau clinique plus ou moins typique et caricatural du syndrome de TURNER.

Le plus caractéristiques sont le ptérygium colli (ou cou court et palmé), le cubitus valgus, le thorax en bouclier, large avec écartement des mamelons. Le signe de KOSOWICZ : aspect radiologique particulier du bord interne du tibia qui apparaît aplati et incliné en bas sur les clichés, image dite en enclume.

Les plus fréquents sont les naevi pigmentaires, l'implantation basse des cheveux, la brachymétycarpie du 4^e métacarpien.

D'autre part, il existe un cortège de petits signes, tel l'épicanthus, l'hypoplasie du maxillaire inférieur, l'ogivité de la voûte palatine, l'hypoplasie des ongles.

Enfin, certaines malformations devront être recherchées systématiquement, ce sont en particulier les anomalies cardiaques, coarctation ou sténose de l'isthme de l'aorte, les anomalies rénales, ainsi que les troubles de l'audition détectés à l'audiomètre.

L'examen génital montre l'existence d'une vulve et d'un utérus de type infantile.

Les caractères sexuels secondaires sont peu développés ou absents : seins pratiquement inexistant, poils axillaires et pubiens rares ou absents.

Les dosages hormonaux mettent en évidence le stigmate biologique essentiel : l'élévation de l'élimination des gonadotrophines urinaires totales témoignant de la libération hypophysaire secondaire à une carence gonadique totale.

L'élimination urinaire des oestrogènes et du prénandiol est quasiment nulle. La coelioscopie ou la laparotomie exploratrice permet une appréciation directe et visuelle de l'appareil génital interne et la pratique de biopsie gonadique. Typiquement, l'utérus apparaît hypoplasique et les ovaires sont réduits à l'existence de deux bandelettes blanchâtres larges de 1 à 2 mm.

L'examen histologique ne retrouve que du stroma conjonctif tourbillonnant et aucune trace de cellule germinative.

La recherche de la chromatine sexuelle s'avère négative dans 75 % des cas, correspondant à une formule chromosomique 45, X ; mais de nombreux autres caryotypes ont été décrits en particulier, la mosaïque 45,X/46,XX ;

Les dermatoglyphes, dans le syndrome de TURNER, ont été étudiés par PENROSE HOLT et LINDSTEN ; leurs caractéristiques essentielles sont les suivantes : triradius axial en position t' sur l'une ou l'autre main, verticalisation de la ligne palmaire principale du triradius "a", figures hypothéranienues fréquentes, rareté des arches et des boucles radiales, fréquences des tourbillons et des boucles cubitales, surtout figures digitales très riches en stries.

En fait, les différents signes cliniques, biologiques, anatomocliniques et cytogénétiques, que nous venons de décrire, ne sont ni constants, ni formels :

- Le syndrome dystrophique peut être minime
- L'aménorrhée primaire peut manquer dans certains syndromes de TURNER authentiques avec menstruations.
- Le taux d'élimination des gonadotrophines urinaires totales est lui-même variable pour certains auteurs, en particulier, pour LINDSTEN pour qui 20 % des syndromes de TURNER n'excrètent que peu de GUT ; 5 à 10 % pour divers autres auteurs.
- L'examen histologique des gonades par biopsie peut méconnaître, puisqu'il est limité dans l'espace, l'existence d'ovocytes au sein de la gonade.
- Le caryotype enfin est très variable et de nombreuses formules chromosomiques ont été décrites dans le syndrome de TURNER.

Seule la confrontation de ces divers éléments, s'étayant l'un l'autre, permet de comprendre la place et les limites du syndrome de TURNER dans le cadre plus vaste des dysgénésies gonadiques.

Ces faits nous ont amené à étudier une série de 18 observations de syndrome de TURNER.

Disons d'emblée, que nous désignons sous ce vocable une entité clinique comportant :

- une petite taille
 - une ou plusieurs malformations
 - des signes de dysgénésies gonadiques
 - ceci ne préjugeant en rien du caryotype.
-

- OBSERVATIONS PERSONNELLES -

[illegible]

° 1 N... J	45, X;	↗		
° 2 O... B	45, X;			
° 3 EL... MC	sex.chr. (-)		Absence de gonade visible à la laparatomie.	
° 4 UM... L	sex.chr. (-)			
° 5 AY... D	sex.chr. (+)	↗	2 bandelettes blanchâtres lisses, allongées	
° 6 EZ... P	45, X/46XX	↗	Pas de gonades visibles à la coelioscopie.	
° 7 MON... N	45, X/46, XX	↗		
° 8 OU... C	45, X/46XX	↗		
° 9 ES... MN	45, X/46XX q-	↗	Ovaires allongés, de 2cm de long, 2 à 3 mm de large	Tissus fibreux sarcoïdes
° 10 EM... Ch	sex.chr. (-)		Bandelettes	

N° 11 EB... L	45,X/46XisoX		2 tractus blanchâtres allongés transversalement	Aspect dit sarcomateux du stroma ovarien.
N° 12 AR... MC	45 X		Pas d'ovaires visibles	
N° 13 GOS... N	45 X	<u>8 ans</u>  > 10 US		
N° 14 HAJ... D	46 XX	 100 US		
N° 15 PLA... ME	46XXiso		Aplasia gonadique	Aplasia gonadique totale et bilatérale Pas de follicule.
N° 16 COU... G	Sex.chr. (+)		Aspect typique de bandelette turnérienne	
N° 17 IE... H.	Sex.chr. (-)		Tractus blanchâtre nacré	
N° 18 DAN... M.T.	46XX		Aspect typique de bandelette turnérienne	Aucune formation folliculaire à la biopsie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1 -

- ARN J, 23 ans.
- Consulte pour A I
- Aucun antécédent pathologique, ni familial.

Examen clinique :

Taille : 1,42 m

Implantation basse des cheveux

Cou court, mais non palmé

Brachymétacarpie du 4ème Métacarpien

Noeui pigmentaires

Jambes arquées

Auscultation cardiaque normale

T.A. : 10,5/9

Caractères sexuels secondaires :

- Seins très peu développés mais leur développement a été spontané
- Pilosité pubienne type P1
- Pilosité axillaire, absente - A0

Examen génital :

- Petites lèvres normales
- Grandes lèvres peu développées
- Petit utérus au toucher rectal.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux : 100 % de cellules basales
- Oestrogènes et prégnandiol à l'état de traces, tant aux dosages de base, qu'à l'épreuve dynamique (3 x 5000 U, HCG)
- G.U.T. : entre 40 et 80 U.S. (unités souris)
- Selles turciques, champ visuel et fond d'oeil normaux
- Radiographies des genoux : signe de Kosowicz
- Recherche des Anticorps antityroïdiens : Négatif
- Sexe chromatinien : 1 à 2 % de petites masses
- Caryotype : 45,X,
- Dermatoglyphes : Ascension du triradius axial en position t"
boucle sur l'émminence hypothénar

Résumé : Syndrome de Turner typique : - Nanisme + Syndrome polymalformatif
- G.U.T. ↗
- Sexe ch. (-)
- 45 X.

OBSERVATION N° 2 -

- TRO B, 17 ans.
- Consulte pour absence de puberté et petite taille
- Antécédents : Rhumatisme articulaire aigu
- Fratrie : 3 soeurs de taille normale.

Examen clinique :

Taille : 1,35 m

- Ptérygium colli
- Implantation basse des cheveux
- Cubitus valgus
- Nombreux naevi pigmentaires
- Auscultation cardiaque : double souffle de base
- Tension artérielle : 13/7.

Caractères sexuels secondaires :

- Seins très discrètement développés, mais sans pigmentation de l'aréole
- Pilosité pubienne : P 1
- Pilosité axillaire : A 0

Examen génital :

- Aplasie des petites lèvres
- Minuscule utérus au toucher rectal.

Examens complémentaires :

- Stéroïdes urinaires : 17 C.S. : 3,7 mg.
Oestrogènes : 1,6 mcg.
- Sexe chromatinien : Négatif
- Caryotype : 45 X.

Evolution : Sous cycles artificiels, on observe :

- Apparition des règles
- Augmentation du volume utérin
- Développement normal de la pilosité et des seins.

A 27 ans : taille définitive : 1,43 m.

Résumé : Syndrome de Turner typique : - Nanisme

- Infantilisme sexuel
- Syndrome polymalformatif
- Sexe chromatinien négatif
- Caryotype : 45 X

OBSERVATION N° 3-

- DEL ... M.C., 16 ans.
- Consulte pour : Absence de puberté et Hypotrophie staturale
- Antécédents :
 - naissance prématurée à 8 mois,
 - poids de naissance : 2.000 g,
 - arrêt de la croissance à 13 ans : 1,36 m.
 - a obtenu son Certificat d'Etudes Primaires.

Examen clinique :

On note une certaine apathie et une tendance à l'obésité.

Taille : 1,37 - Poids : 42 kgs.

- Cou court
- Cubitus valgus
- Nombreux naevi pigmentaires
- Brachymétatarsie
- Ecartement anormal des mamelons
- Auscultation cardiaque normale
- Seins : S 0

Caractères sexuels secondaires :

- Pilosité pubienne et axillaire très pauvre : P 1 - A 1

Examen génital :

- Vulve normale
- Petit utérus.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux : 100 % de cellules basales
- Stéroïdes urinaires : 17 C.S. - 5,5 mg.
17 O.H. - 3 mg.
- Selle turcique, champ visuel et fond d'oeil normaux
- E.E.C. : Normal
- Bilan thyroïdien : Normal
- U.I.V. : Normale
- Sexe chromatinien : Négatif
- Laparotomie :
 - utérus infantile
 - Trompes normales
 - absence de gonades.

Résumé :

- Nanisme, impubérisme, syndrome polymalformatif
- G.U.T. élevées
- Sexe chromatinien : négatif
- Absence de gonades à la laparotomie exploratrice.

OBSERVATION N° 4 -

DUM..... L. : 56 ans.

On pose tardivement le diagnostic de syndrome de Turner, sur les éléments suivants :

- Nanisme : 1,35 m.
- Existence d'un rétrécissement aortique
- Absence de développement des caractères sexuels secondaires
- C.S.S. : S 0 - P 1 - A 0
- Existence au toucher rectal d'un petit relief paramédian
- Absence de corps de Barr.

OBSERVATION N° 5 -

HAY... D. : 16 ans.

- Consulte pour absence de puberté et petite taille
- Naissance normale à terme, après une grossesse normale.

Examen clinique :

- Taille : 1,37 m. - Poids : 35 kgs.
- Cubitus valgus
- Nombreux naevi pigmentaires
- Brachymétacarpie
- Auscultation cardiaque normale
- Tension artérielle : 14/9

Caractères sexuels secondaires :

- Seins inexistants : S 0
- Pilosité pubienne : P 1
- Pilosité Axillaire : A 0

Examen génital :

- Utérus de la taille d'une noix.

Examens complémentaires :

- Stéroïdes urinaires :
 - 17 C.S. : 9 mg
 - 17 O.H. : 2,7 mg
 - Folliculine : 8 mg
 - Prénandiol : 0,6 mg.
- G.U.T. : > 200 U.S.
- Sexe chromatinien positif, tant sur le frottis buccal qu'à la biopsie de peau
- Radiographie des genoux : présence d'un signe de Kosowicz
- Radiographie du rachis : Anomalies des vertèbres dorsales avec enfoncement des disques dans les corps vertébraux.
- coelioscopie : Petit utérus - Deux trompes, deux ébauches gonadiques rudimentaires, sans aucun follicule visible en surface = bandes blanchâtres, lisses, allongées.

- Résumé :
- Nanisme, impubérisme
 - Syndrome paucimalformatif - G.U.T. ↗
 - Gonades rudimentaires
 - Sexe chromatinien (+) - pas de caryotype

OBSERVATION N° 6 -

DEZ P. : 22 ans.

- Consulte pour A.I.
- Aucun antécédent pathologique, ni familial.

Examen clinique :

Taille : 1,46 m. - Poids : 55 kg .

- Cou court, mais non palmé
- Cubitus vulgus
- Brachymétacarpie du 4ème métacarpien
- Quelques naevi
- Auscultation cardiaque normale
- Le Q.I. semble médiocre.

Caractères sexuels secondaires :

- S 2 - P 2 - A 1 et apparition spontannée à 18 ans.

Examen génital :

- Petites lèvres peu développées
- Atrophie vaginale
- Utérus non perçu.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux de type atrophique
- Stéroïdes urinaires :
 - 17 C.S. : 5 mg.
 - 17 O.H. : 5 mg.
 - Oestrone + Oestradiol : traces
 - Prénandiol : traces
 - G.U.T. : > 80 U.S.
 - Sexe chromatinien : très rares corpuscules de Barr.

- Coelioscopie : Minuscule utérus avec deux récessus latéraux, pas de gonades visibles
- Caryotype : Mosaïque 45 X / 46 XX avec nette prédominance de 45 X.

Résumé : - Syndrome pauci malformatif : taille 1,46

-Développement spontané des seins S 2 et de la pilosité pubienne P 2

-Caryotype : 45,X / 46,XX.

OBSERVATION n° 7 -

MON... N. : 16 ans.

- Consulte pour retard statural et pubertaire
- Antécédents :
 - Grossesse de la mère pathologique : hémorragie au 3ème mois
 - Naissance prématurée à 7 mois : P.N. : 800 gr.
 - Marche à 18 mois
 - 1 soeur : 23 ans - bien réglée.

Examen clinique :

Taille : 1,38 m. - Poids : 39 kgs.

- Ptérygium colli
- Implantation basse des cheveux
- Nombreux naevi pigmentaires
- Discret cubitus vulgus à droite
- Auscultation cardiaque normale
- Tension artérielle : 13/8.

Caractères sexuels secondaires :

- Pas de développement sexuel
- Seins : S0
- Pilosité axillaire : A 0
- Pilosité pubienne : P 2.

Examen génital :

- Vulve infantile
- Utérus de la taille d'une cerise

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux de type atrophique
- 17 C.S. : 5,5 mg
- 17 O.H. : 4 mg
- O 1 + O 2 : Traces
- G.U.T. : sup. à 50 U.S., < à 200 U.S., puis à 80 U.S.
- Sexe chromatinien 40 % de petites masses
- Caryotype : 45 X / 46 XX
- Dermatoglyphes normaux

Evolution :

- Règles avec cycles artificiels
- Développement de l'utérus, des seins, de la pilosité.

- Résumé :
- Syndrome de Turner polymalformatif + Nanisme + Infantilisme sexuel
 - G.U.T. ↗
 - Mosaïque : 45 X / 46 XX.

OBSERVATION n° 8 -

FOU..... C. : 15 ans.

- Consulte pour absence de puberté et petite taille.
- Antécédents : - Age de la mère au moment de la conception : 29 ans.
 - Naissance normale à terme
 - 2 soeurs : R.A.S.

Examen clinique :

Taille : 1,23 m - Poids : 31,500 kg

- Ptérygium colli
- Implantation basse des cheveux
- Nombreux naevi pigmentaires
- Cubitus vulgus
- Brachymétacarpie du 4ème métacarpien

Caractères sexuels secondaires :

- Aucun signe de puberté
- S 0 - P 0 - A 0.

Histoire de la maladie :

En 1965 à 15 ans : - On remarque un retard statural important

- traitée par I.M. : de H.C.G. : 1500 U.
qui entraîne un petit développement des seins et des poils pubiens.

En Février 1967 à 16 ans 1/2 :

- Apparition d'un écoulement "pseudomenstruel", fait de quelques taches de sang pendant 2 jours 1/2.

Même phénomène en Août 1967 et Février 1968,

- parallèlement : douleurs pelviennes bilatérales, presque quotidiennes, plus intenses à la fin du mois avec picotement mammaire.

En Novembre 1968 :

- Taille : 1,34 m.
On est frappé par la petite taille, l'aspect général et le psychisme assez fruste, la voix est féminine.
- Morphotype androïde
- Diamètre scapulaire nettement supérieur au diamètre biiliaque
- Ecartement notable des mammelons et discrète à convexité droite
- Membres courts et musclés
- Cou un peu élargi à la base, paraissant court.
- Implantation normale des cheveux.

Résumé :

- Pas d'anomalies majeures à l'examen : quelques naevi au niveau du cou. Pas de cubitus valgus. Pas de brachymétacarpie. Plis palmaires normaux.
- Auscultation cardiaque normale.

Caractères sexuels secondaires -

- Seins petits, pas de glande, pas de pigmentation mamelonnaire,
- Pilosité axillaire : A 2 modérément fournie
- Pilosité pubienne : P 2 quelques poils périanaux
- Sur les membres inférieurs : poils durs, blonds, modérément abondants.

Examen génital :

- Vulve horizontale, petites lèvres normales, clitoris non hypertrophié.
- Grandes lèvres de type scrotale ne contenant rien.
- Plis inguinaux : R.A.S.
- Th. : on ne sent pas de corps utérin, mais le col de l'utérus. On ne perçoit pas les annexes.

Examen au spéculum :

- Présence d'un col sain, avec glaire abondante et filante (prise d'une boîte de Lyndiol en Mars 1968).

Examens complémentaires :

- Radio du crâne: Normale - Selle turcique normale.

Mains : Retard de soudure de la crête iliaque et du noyau épiphysaire

Pas de brièveté du 4ème métacarpien;

Pas d'ascension du semi lunaire

- Frottis vaginaux : 100 - 0 - 0

- Stéroïdes urinaires :

- Un 1er dosage statique en Décembre 1968 :

- Vol. urinaire : 1320

- Créatinine

- Prénandiol : 1,5 mg - 17 CS : 9,5 mg

- O 1 + O 2 : 15 Y - 17 OH : 7 mg

- O 3 : 15 Y - 17 CS oxygène en 11 : 1,5 mg

- A E : 4,5 mg

- D H E A : 2,5 mg

Donc une activité oestrogénique appréciable.

- G.U.T. : Huit jours après ce dosage étaient positives à 40 U S, négatives à 80 US.

- On fait une épreuve au H M G :

- Recueil des urines les 6, 9 et 10 Janvier 1969 qui montrent les résultats suivants :

Volume urinaire	660	400	440
Créatinine	1,13	0,73	0,85
Prénandiol P II	-	Traces	Traces
Prénandiol P III	-	0,5	0,5
Oestrone + Ostradiol O 1 + O 2	Traces	Traces	Traces
Oestriol O 3	Traces	5	5

- donc absence de réponse ovarienne appréciable

- F. V. après H M G : 100 - 0 - 0

- La coelioscopie : - montre des ovaires rubannés de 2 cm de long sur 2 à 3 mm d'épaisseur

- on fait une biopsie de peau, de l'aponévrose.

Examen histologique :

* Gonade droite : coupes en série

- fragment d'une crête gonadique constituée exclusivement de tissu fibreux sarcoïde.
- sur les coupes en série : quelques formations kystiques et en surface de la gonade, quelques petites invaginations de l'épithélium

* Gonade gauche : Tissus fibreux sarcoïde.

- Masse chromatienne : négatif

- Caryotype : 90 à 94 % de cellules à 45 chromosomes : 45,X;

4 % : 46 XXq-;

2 % : 46 XX

- La délétion porte sur les grands bras de l'X confirmée par le marquage à la trimidine tritiée sur les cellules sanguines.
- Il n'a pas été trouvé de cellule normale 46 XX marquée.

- Dermatoglyphes :

- Présence d'une image sur l'éminence hypothénar de chaque main.
- par ailleurs, normal.

Résumé : Syndrome de Turner -

- Taille : 1,34 m à 18 ans.

- Régulée : 3 fois - 2 jours 1/2 : { Février 1967
Août 1967
Février 1968

- P 2 - A 2

Caryotype : 45X/46XXq-;

Coelioscopie : Gonades rudimentaires, pas de follicule à l'examen histologique.

OBSERVATION n° 10 -

DEM.... Ch. : 19 ans.

- Antécédents : Accouchement normal à terme,

Grossesse gemellaire :

- Un garçon : P.N. 2.200 gr - Décédé. : Déshydratation aiguë à 4 mois.
- Une fille : P.N. 2.200 gr
- Marche à 11 mois
- 14 ans : C.E.P.
- 15 ans : B.E.P.C.

- Mère : 54 ans
- Père : 59 ans
- 1 fils : 33 ans Bp.
- 1 jumeau : Décédé
- Découverte d'un syndrome de Turner à 15 ans à Lille, à la suite d'une consultation pour retard statural et absence de puberté.

Examen clinique : Taille : 1,45 m

- Ptérigium colli
- Nombreux naevi pigmentaires
- Brachymétacarpie.

Caractères sexuels secondaires : S 1 - P 1-A 1

Examen génital :

- Utérus normal
- Pas de masse pelvienne.

Examens complémentaires :

- Sexe chromatinien : Négatif
- Radio genou : signe de Kosowicz

Coelioscopie : 27-5-65 - aspect caractéristique du syndrome de Turner

- Trompes et utérus normaux
- Aspect en bandelette.

Résumé :

- Retard statural + absence de puberté
- Syndrome malformatif
- Bandelette à la coelioscopie
- Sexe chromatinien négatif.

OBSERVATION n° 11 -

REB..... L. : 17 ans.

- Adressée pour examen gynécologique
- Grossesse normale
- Naissance à terme
- Pas d'antécédent pathologique notable.

Examen : Taille : 1,34 m. - Poids : 36,800 kg

- Faciès caractéristique, micrognathisme , obliquité des fentes palpébrales
- Pas de ptérygium colli, mais cou court et implantation basse des cheveux
- Cubitus valgus avec limitation de l'extension du coude
- Brachymétacarpie du 4ème méta.
- Thorax bombé, mammelons écartés
- Hypoplasie angulaire
- Nombreux naevi pigmentaires et verruqueux
- Auscultation cardiaque normale
- Tension artérielle : 10,5 / 8 : Fémorales battantes.

Caractères sexuels secondaires : peu importants

- Seins petits, très peu de glande mammaire
- Aréoles saillantes pigmentées
- Pilosité axillaire : 3 poils à droite
2 poils à gauche
- Pilosité pubienne : normale.

mais la malade est sous cycles artificiels depuis 2 ans.

Examen génital :

- Vulve bien développée
- Petites lèvres développées
- Clitoris à la limite de la normale.

Examens complémentaires :

- Stéroïdes urinaires : 17 CS : 6 mg - 17 OH : 4,5 mg
Oestriol : Traces
O1 + O2 : 5 Y
A + E : 2,5
DHA : 1 mg
- G.U.T. : Entre 3 et 35 US en 1963 à 16 ans
puis >100 US en 1965 sous cycles artificiels
- Radio genoux : Signe de Kosowicz
- mains : Typiques : brachymétacarpie - ascension du semi lunaire
- Q.I. verbal : 78 ———> (retard homogène : 3 ans.)
- " performance 80
- Glycorégulation : limite supérieure de la normale

- Laparatomie :
 - Utérus minuscule
 - Trompes normales
 - Ovaires : tractus blanchâtre allongé transversalement.

Histologie : Nezeloff

- Tissu fibreux dense, riche en fibroblaste, aspect sarcomateux dit du stroma ovarien.
- Aucune formation gonadique germinale.
- Sexe chromatinien : 20 % de masses
- Caryotype : 45 X / 46 XX iso

Résumé :

- Impubérisme - Nanisme - Syndrome polymalformatif +++
- G.U.T. ↗
- Gonade en bandelette
- Pas de follicule à l'examen histologique
- Caryotype : 45,X / 46,XX iso.

OBSERVATION n° 12 -

BAR..... M.C. : 15 ans.

- Grossesse normale
- Antécédents :
 - Naissance à terme - P.N. : 3,500 kg. Aucun oedème des extrémités à la naissance
 - Primo-infection à 7 ans.
 - pas de frère, ni sœur
 - Père : 1,80 m.
 - Mère : 1,62 m.

Examen clinique :

Taille : 1,34 m. - Poids : 49,470 kg.

- Cou court avec palmature
- Cubitus valgus bilatéral
- Thorax en bouclier avec écartement des mamelons
- Visage carré avec petit menton
- Voûte palatine ogivale
- Naevi cutanés
- Ongles hypoplasiques

On note une tendance à l'obésité tronculaire.

Caractères sexuels secondaires :

- Seins adipeux, mais pas de glande perçue
- Aucune pilosité pubienne, ni axillaire.

Examen génital :

- Vulve horizontale, grandes lèvres plates, petites lèvres à peine ébauchées
clitoris presque inexistant
- On renonce au spéculum
- T.R. : impossible de percevoir le col (agitation-défense)

Examens complémentaires :

- Radio des genoux : Signe de Kosowicz
- Mains : Raccourcissement du 4ème méta.
- Colonne vertébrale: Epiphysite vertébrale, avec légère ostéoporose
: Structure fibrillaire de la palette humérale élargie
- UIV : : Reins en fer à cheval avec uretères externes sans dilatation
des cavités.
- F V : 200 - 0 - 0
- Stéroïdes urinaires :
 - Dosage statique : - Oestrogènes : traces
- Pragnandiol : traces.
 - Ep. de stimulation freinage : pas de réponse.
- G.U.T. : Novembre 1964 : > 100 US / 24 h.
- Laparotomie :
 - Petit utérus
 - Les trompes se terminent au niveau d'une crête très fine
 - Pas d'ovaire visible.
- Histologie :
 - Biopsie au niveau de ce cordon génital ?
 - coupe au niveau du pavillon de la trompe.
- Sexe chromatinien : négatif
- Caryotype : 45,X;

Résumé :

- Nanisme - Infantilisme sexuel
- Malformations - Rein en fer à cheval
- Pas de gonade
- 45,X;

OBSERVATION n° 13 -

GOS.... N. : 6 ans.

- Adressée pour examen gynécologique par le Pr LAMY
- Née le 5 Avril 1961
- Grossesse normale
- Accouchement 20 j. avant terme - doit être réanimée.
- P.N. : 3.200 gr.
- Le diagnostic de syndrome de Turner est fait à 2 mois, devant : un oedème des extrémités, pieds et mains, du cou et des paupières.
- 1er sourire à 4 mois
- Marche à 18 mois.
- A 14 mois : Mesure 70 cm - pèse : 7,750 Kg - n'a plus d'oedème, aucune malformation en dehors d'une peau un peu lâche au niveau du cou dont la base est large, et cheveux implantés bas sur la nuque.
- Caryotype : 45 X
- Dans le service : en 1964, à 3 ans.
- Taille : 85 cm - Poids : 12,750 kg.
- Cou palmé
- Yeux bridés - voute palatine légèrement ogivale.
- Cubitus vulgus - Brachymétacarpie du 4ème méta.
- Thorax bombé
- Auscultation cardiaque normale.

Examen génital : Normal pour son âge.

Examens complémentaires :

- G.U.T. : à 14 mois : positif à 3 U S - Négatif à 30
à 3 ans : " " " "
- U.I.V. : Normale
- Est revenue à 6 ans en Pédiatrie :

JANVIER 1968 : - 6 ans et 9 mois : 103 cm (- 3 DS)

- Age statural : 4 ans 3 mois
- Age osseux : 6 ans
- Seule malformation notée : cou large et Nanisme.
- Un dosage de F S H montre un taux normal : 3 US / 24 h

- Examen : Enfoncement sternal débutant.
- F.S.H. : Entre 10 et 25 US comme le laissait prévoir l'agénésie gonadique.

Résumé :

- Syndrome de Bonnevie Ulrich
- Caryotype : . 45,X;
- Notons l'évolution des G.U.T. : $>3 \text{ US} < 30$ à 14 mois
 $>3 \text{ US} < 30$ à 3 ans
puis normale à 6 ans $< 3 \text{ US}$
enfin nettement au dessus de la normale à 8 ans : $>10 < 25$
comme le laissait prévoir l'agénésie.

OBSERVATION n° 14 -

HAJ..... R.Cl. : 11 ans.

- Adressée pour examen gynécologique
- Grossesse normale : - Mère : 27 ans au moment de la conception
Père : 33 ans
- Accouchement normal
- P.N. : 2.450 gr - Oedèmes des mains et des pieds
- Cou d'emblée discrètement palmé.

Examen clinique : 11 ans

- Taille 1,25 m.
- Ensemble malformatif important
- Oreilles implantées bas, décollées
- Front haut
- Palais ogival
- Cou palmé
- Implantation basse des cheveux
- Thorax déformé à gauche
- Discret cubitus valgus
- Auscultation cardiaque normale.

Caractères sexuels secondaires : Impubérisme (11 ans)

Examen génital : Clitoris développé non caché par les grandes lèvres.

Examens complémentaires :

- F.V. : 100 - 0 - 0 à 11 ans
- G.U.T. : $>100 \text{ US}$ à 14 ans.

- Caryotype : 46 XX

Résumé :

- Syndrome de Bonnevie Ulrich
- Syndrome malformatif + Nanisme
- G.U.T. 100 US
- Caryotype : 46 XX normal en 1969

OBSERVATION n° 15 -

PLA. M.E. : 13 ans.

Hospitalisée pour suspicion de Turner.

- Antécédents :
 - Grossesse normale
 - Accouchement à terme : P.N. : 3.000 gr, crié de suite
 - Retard statural précoce, suivie à partir de 6 ans.
 - Appendicectomie à 9 ans.
 -
 - A 12 ans : H T A : 14/10 - UIV : Découverte d'une Hydronéphrose bilatérale.
 - Père : 45 ans Bp
 - Mère : 38 ans
 - 2 oncles réformés pour petite taille
 - 5 frères et soeurs : Taille normale
 - Grands parents maternels : cousins germains.
- Examen clinique : Taille : 1,22 m - Poids : 30 kg.
- Enfant trappue : taches de rousseur
 - Cou court mais pas de ptérygium colli
 - Implantation normale des cheveux
 - Pas de cubitus vulgus, :
 - Pas de brachymétacarpie
 - Thorax en carène
 - Mamelon dépigmenté, externe.

Caractères sexuels secondaires :

- S 0 - P 0 - A 0 - Aucun signe de puberté à 13 ans.

Examen génital : Petit utérus infantile.

Examens complémentaires :

- Age osseux : 10 ans
- Selle turcique : normale
- Genoux : Hypertrophie de la métaphyse
Ostéoporose
Signe de l'enclume : $\pm$
- Stéroïdes urinaires :
 - 17 CS : 3,15 mg - 17 OH : 3,6 mg
 - FSH > 50 US
- F.V. : 100 - 0 - 0
- Sexe chromatinien : (+) 15 % de Masse
- Laparotomie : Intervention pour hydronéphrose bilatérale
Aplasie gonadique totale et bilatérale.
- Histologie : Gonade droite :
- Caryotype : 46 XXiso

Résumé :

- Nanisme, peu de malformations
- F.S.H. > 50 US
- Gonade aplasique
- Pas de follicule à l'examen histologique
- Caryotype : 46 XXiso - sans mosaïque

On demande : Unecoelioscopie qui montre :

Nombreuses et fines adhérences pelviennes, cependant on voit les trompes dans leur totalité, même le pavillon du côté droit qui est normal. Il existe à gauche une fine saillie jaunâtre et à droite un repli plus blanc, la saillie gauche est verticale, le repli blanchâtre est horizontal. Sans contexte, ces résidus sont extrêmement peu développés.

- pas de biopsie possible

- biopsie d'aponévrose

- Caryotype : Mosaïque $\frac{45X}{35\%} / \frac{46XX}{65\%}$ - 60 cellules sang
- 50 cellules aponévroses.
3 cellules à 47

- REFAIT : Sang - peau - Ap. : 46,XX/ - 46,X,

- G.U.T. : > 100 US en Mars 1968

OBSERVATION n° 17 -

LIE... H., 30 ans.

- on note que la mère avait 48 ans lors de la gestation
- à l'âge de 16 ans, a eu 3 fois des règles spontanées, espacées de 2 mois, suivies d'une aménorrhée définitive
- se plaint de bouffées de chaleur.

Examen clinique :

- taille : 1,45 m. - Poids : 53 kg.
- cou court
- cubitus valgus
- thorax globuleux

$S_1 - P_0 - A_0$ (le développement mammaire a été spontané, mais très discret, à l'âge de 16 ans).

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux atrophiques
- Stéroïdes urinaires : 17 C.S. : 4,5 mg
17 O.H. : 2,3 mg
Folliculine : 10 mcg
Prégnandiol spécifique : 0,7 mg.
- G.U.T. : entre 50 et 100 US
supérieures à 150 US à un second dosage.
- Coelioscopie : utérus et trompes présents. Tractus blanchâtre nacré, représentant l'ébauche gonadique.
- Sexe chromatinien négatif.

OBSERVATION n° 18 -

DANIELLE M. Thié : 11 ans.

Adressée dans le service pour examen gynécologique chez une enfant hospitalisée en pédiatrie pour retard statural important.

Antécédents :

- grossesse de la mère normale
- accouchement normal à terme
- poids de naissance 2530 g.
- développement psychomoteur normal.
- Mère : Bien portant
- Père : Bien portant.

Examen clinique :

- Taille 1,13 - Poids : 25kgs
- Faciès arrondi
- oreilles normalement implantées
- le cou est court mais non palmé
- bras et avant-bras sont courts
- mains trapues avec raccourcissement des 4e et 5e métacarpiens.
- extension incomplète de l'avant bras sur le bras et
- cubitus valgus
- pas d'hypoplasie unguéale
- thorax bombé, avec écartement des mamelons.
- 4ème orteil implanté plus haut que les autres.
- auscultation cardiaque normale.

Caractères sexuels secondaires :

- Impubérisme total
- $A_0 - S_0$
- P_0

Examen génital :

- Vulve normale pour une enfant impubère
- TR : on sent le col de l'utérus.

Examen complémentaire : en 1964 à 11 ans

- Age osseux : 9,5 ans
- G.U.T. $> 3 \text{ US} < 25 \text{ US}$ élevée pour cet âge
- Sexe chromatinien : (+)
- Radio des genoux : signe de KOSOWICZ
- U I V : Normale
- Selle turque normale
- caryotype normal : 46 XX

Laparatomie en mars 1964 - Aspect typique de bandelette turnérienne.

Examen histologique : (Habib) Stroma : aucune formation folliculaire.

Résumé : En Mars 1964 : on pose donc le diagnostic de syndrome de TURNER confirmé par la coelioscopie et l'examen histologique.
On reverra la malade tous les 6 mois pour surveiller sa taille et refaire les dosages de GUT.

- La malade revient en Septembre 1965, lors de son entrée en 6ème et l'on constate à l'examen : un développement mammaire S_1 , spontané troublant.
- les GUT : qui étaient à $> 25 < 50$ US en Septembre 1964 sont à $> 3 < 40$ en Septembre 1965.
- Les dosages des stéroïdes urinaires : montrent des traces de prégnandiol
- un an plus tard : en Septembre 1966 : les seins sont développés S_3 et la pilosité pubienne : P_1
- L'épreuve de stimulation freinage 5000 HCG ne donne pas de réponse.

8 Mars 1967 - A 14 ans, la malade nous apprend qu'elle a été réglée pendant 5 jours.

Revue régulièrement jusqu'en Juin 1968 : $S_4 P_3 A_0$, on apprend que la malade a été réglée :

les 6 Février 1967 : 4 à 5 jours
 27 Mai 1967 : "
 25 Juin 1967 : "

Juillet 1967 : Dosages : - Prégnandiol : Traces
 - Folliculine : 10

puis : 5 Août 1967
 24 " 1967
 5 Oct. 1967
 26 Nov. 1967 : 1 jour.

Revue en JUIN 1968 : $S_3 S_4$: mamelon un peu pigmenté

a été réglée : le 2 Mars 1968 : 6 jours
 2 Avril 1968 : 6 jours
 R. spontanées $\begin{cases} 15 \text{ Mai } 1968 : 2 \text{ jours} \\ 15 \text{ Juin } 1968 : 7 \text{ jours} \end{cases}$

Observer la possible disparition des règles (rapport Juin 1968)

- Le 5 Septembre 1968 : n'a plus de règles depuis JUIN 1968

Age réel : 15 1/2 ans

Taille : 1,32

Δ : Epuisement d'une glande dysgénétique.

- le 24 Février 1969 : 16 ans.

- Après un arrêt de 6 mois : 2 menstruations spontanées.

- Les F S H urinaires : la veille des DR : est entre 40 et 80 US

- Septembre 1969 : 16 ans 7/12 - 40 kg - 133,5cm

- 3 menstruations : en Fév., Mars et Avril

- le 18.9.69 : F S H > 80 US

On commence des cycles artificiels pour espérer sauvegarder le capital folliculaire

Nous nous proposons d'étudier statistiquement les principales caractéristiques cliniques, biologiques, anatomiques et cytogénétiques du syndrome de TURNER telles qu'elles apparaissent dans ces observations et de les comparer avec les données de la bibliographie.

Notre étude a plus particulièrement porté sur les points suivants :

- 1 - Etude cytogénétique
- 2 - Age des parents lors de la conception
- 3 - Etude du syndrome statural, et en particulier avant la puberté, confrontation âge osseux, âge chronologique, âge statural.
- 4 - Inventaire des diverses malformations, fréquence, absolue et en fonction du caryotype.
- 5 - Analyse du retentissement de l'aplasie gonadique sur les caractères sexuels secondaires, en particulier dans les observations avec menstruations.
- 6 - Etude de l'élimination des gonadotrophines urinaires totales, en particulier en période pré-pubertaire.
- 7 - Donnée de la coelioscopie et de l'examen histologique des gonades.



1 - Etude cytogénétique :

Sur 18 observations étudiées : nous avons trouvé

- 8 observations à sexe chromatinien négatif
 - 4 caryotypes ont été étudiés révélant une formule 45,X;
- 10 observations à sexe chromatinien positif
 - 9 caryotypes étudiés révélant :

6 mosaïques	{	4 observations	45,X/46XX
		1 observation	45,X/46XisoX
		1 observation	45,X/46XXp-
3 caryotypes homogènes	{	1 observation	46XisoX
		2 observations	46XX

On est frappé à la lecture de ces résultats par la fréquence des mosaïques par rapport au caryotype haploX - A propos des caryotypes décrits dans le syndrome de TURNER. Les données de la littérature sont les suivantes :

- Le caryotype 45,X; mis en évidence par FORD en 1959, est retrouvé dans 75 % des cas de syndrome de TURNER, il s'accompagne de l'absence de corpuscules de BARR dans le frottis buccal, le sexe chromatinien étant négatif.
- Parmi les autres variantes caryotypiques, les plus fréquentes sont les mosaïques ne s'accompagnant pas de remaniement de structure de l'X, telle que 45,X/46,XX; 45,X/47,XXX; 47,XXX/46,XX/45,X. Elles représentent donc environ 10 à 15 % des syndromes de TURNER. Elles s'accompagnent toutes de la présence de corpuscules de BARR, puisqu'elles possèdent toutes la population 46XX, la population 47XXX entraîne, elle, la présence de 2 corpuscules de BARR.
- Les anomalies de structures comprennent essentiellement l'isochromosome X ; qui est présent le plus souvent sous forme de mosaïque 45,X/46XisoX rarement 45X/46XisoX/47, XisoXiso, ou encore 45X/46XX/46XisoXiso
- Le caryotype 46XisoX est très rare.
- La délétion partielle du bras long ou du bras court (Xq- ou Xp-) ainsi que le chromosome X en anneau (Xr) sont deux variantes ; cette dernière étant toujours accompagnée d'une population 45,X.
- Les caryotypes avec un Y ne sont pas exceptionnels : on connaît deux cas de syndrome de TURNER 46XY.

Il existe d'autre part, des mosaïques accompagnées éventuellement d'une délétion de l'Y (Yq-).

Dans ces cas on peut trouver des signes de virilisation en particulier une hypertrophie clitoridienne.

- Le caryotype 46XX a été décrit dans des cas authentiques de syndrome de TURNER : ces cas posent un problème étiologique difficile.

Le tableau suivant permet de comparer, suivant les différents auteurs, la fréquence avec laquelle, ils retrouvent les caryotypes que nous avons nous-mêmes retrouvé dans notre série.

AUTEURS	Nombre de syndrome de TURNER	CARYOTYPES			
		45X,	45X/46XX	45X/46XXiso	46XXiso
EDSTEN 1963	57	35 61%	7	3	2
GUSON SMITH 1964	30	7 23 %	8	a réuni 25 cas dans la littérature	a réuni 12 cas dans la littérature
JOSSO - GROUCHY - BITAN	37	16 43%	4		
LACHAPELLE	23		6		
NET 1968	13	13	10		a réuni 18 cas
DEL et FORBES 1965	48 (DG) _x				
LIP et COLL 1965	41 (DG) _x	12	1		
EENBLATT 1967	31 (DG) _x				
ANC 1968 a réuni dans la littérature		92	24		
SERVATIONS PERSONNELLES	18	8 45%	4	1	1

Le caryotype 45X/46XXp- est rare de même que le caryotype homogène, féminin normal 46XX (2 observations personnelles) qui a été retrouvé par : DECOURT et COLL 1 cas 1960 - ALMQUIST et COLL (1 cas) DE GROUCHY et COLL (1963) 1 cas.

Le caryotype 46XXiso a été mis en évidence pour la première fois par FRACCARO et COLL en 1960, on en connaît actuellement 18 Observations.

Les observations 46 XXiso se caractérisent essentiellement par leur similitude clinique avec le syndrome 45,X; mais il faut noter la richesse de la pathologie thyroïdienne associée (goitre, thyroïdite d'HASCHIMOTO), le taux élevé d'anticorps antithyroïdiens (ENGEL et FORBES) enfin le caractère chaud à la thymidine tritiée de l'iso X.

2 - Age des parents au moment de la conception :

Une seule fois dans l'observation n° 17, nous avons noté un âge maternel (48 ans) nettement supérieur à celui de la population générale.

Tous les auteurs d'accordent pour dire que ce facteur ne peut être retenu valablement dans l'étiologie du syndrome de TURNER.

3 - Le syndrome statural :

- sur 18 observations nous trouvons une taille moyenne à l'âge adulte de 143 cm ; les tailles limites dans notre série, sont de 135 et 146 cm. Le caryotype ne semble jouer aucun rôle sur ce caractère, et les tailles sont comparables dans les deux séries, avec ou sans chromatine sexuelle. (voir tableau).
- Cette petite taille semble être le symptôme le plus constant du syndrome de TURNER avec la dysgénésie ovarienne (LINDSTEN).
- LAMY et COLL notent qu'elle existe dès la naissance - 45 cm environ - et que le poids moyen de naissance serait d'environ 2750 g.
- Dans notre série, nous retrouvons, en effet, 4 poids de naissance inférieurs à 2500 g (observations n° 3-5-7-13).
- La confrontation âge osseux, âge statural, âge chronologique est très constructive, avant l'âge de la puberté ou aux alentours de celui-ci.

Le tableau suivant résume 5 de nos observations :

	<u>Age chronologique</u>	<u>Age statural</u>	<u>Age osseux</u>
Observation n° 7	16 ans	137 cm	13 ans
" n° 11	15 ans	133 cm	13 ans
" n° 15	13 ans	122 cm	10 ans
" n° 14	11 ans	125 cm	9 6/12 ans
" n° 13	6 9/12	103 cm	6 ans

A l'évidence, l'âge osseux est retardé de 2 à 3 ans et l'âge statural diffère de 3 à 4 écarts types de la normale.

4 - Le syndrome malformatif :

Les dystrophies congénitales du syndrome de TURNER sont maintenant bien connues, nous en ferons une rapide revue : le tableau de la page suivante montre la fréquence avec laquelle elles sont retrouvées par les divers auteurs.

- au niveau de la tête et du cou :
 - le ptérygium colli a été retrouvé 7 fois sur 18
 - le cou court non palmé : 8 fois sur 18
 - l'implantation basse des cheveux : 8 fois sur 18.

Aucune des 18 malades n'est indemne de l'une de ces malformations.

- Anomalies du faciès : 4 sur 18 ont des anomalies du faciès à type de micro-gnatisme, d'obliquité des fentes palpébrales, oreilles implantées bas, ogivité de la voûte palatine.
- Anomalies des membres supérieurs :
 - le cubitus valgus, le plus classique avec le ptérygium colli des dysmorphies turnériennes, a été retrouvé 10 fois sur 18.
 - au niveau de la main : le raccourcissement du 4^e métacarpien ou signe d'Archibald a été retrouvé 10 fois sur 18. L'ascension du semi-lunaire par rapport au scaphoïde 1 fois.
- Anomalies des membres inférieurs :
 - le signe de KOSOWICZ a été retrouvé 7 fois sur 18
 - le lymphoedème des pieds et des mains à la naissance ou syndrome de BONNEVIE-ULBRICH 2 fois sur 18.
- Anomalies du thorax : 8 fois sur 18, nous avons retrouvé un thorax large en cuirasse avec un écartement des mamelons.
- Au niveau de la peau et des phanères : les naevi pigmentaires 11 fois sur 18
l'hypoplasie des ongles 2 fois sur 18
- Par ailleurs, nous avons trouvé une cardiopathie et deux anomalies rénales (Obs. n° 12 et 15).

D'autres anomalies ont été décrites en particulier l'ostéoporose et l'hypoaccousie mesurée à l'audiomètre qui, pour LINDSTEN, serait présente dans 50 % des cas.

- Le quotient intellectuel de ces malades est en général très inférieur à la moyenne sans que la débilité franche soit caractéristique du syndrome.
- Parmi ces différentes malformations les plus fréquentes sont donc les noevi pigmentaires, le cubitus valgus, le raccourcissement du 4^e métacarpien et la brièveté du cou.
- mais les plus caractéristiques restent le ptérygium colli et le signe de KOSOWICZ.
- nous avons recherché une corrélation possible entre la fréquence de ces malformations et le caryotype haplo X ou mosaïque, nous retrouvons indifféremment chaque type de malformation, et nous ne pouvons pas conclure, sinon en infirmant le fait que le signe de KOSOWICZ ou le ptérygium colli soit spécifique d'un caryotype donné.

5 - Analyse des manifestations de l'impubérisme :

L'aménorrhée primaire est l'élément le plus caractéristique, elle a été retrouvée 15 fois sur les 18 observations.

Mais l'on sait qu'il existe des syndromes de TURNER avec règles. LINDSTEN sur 30 malades, en dénombre 5 avec aménorrhée secondaire. MONARDO, en 1965 rapporte le cas d'une femme réglée pendant 17 ans chez qui la laparatomie montrait des gonades en bandelette, l'histologie, l'absence d'éléments germinatifs et le caryotype la formule 45 haplo X. Citons pour mémoire, le cas de BAHNER dont la malade avait mené à bien une grossesse.

Si l'on compare les différentes statistiques, de LEMLI, LINDSTEN, COURT BROWN et LAMY, l'aménorrhée primaire ne se retrouve que dans 85 % des cas environ.

Dans trois de nos observations, nous avons retrouvé l'existence d'écoulements menstruels indiscutables.

Il s'agit des observations n° 17 : Madame LIE... qui à l'âge de 16 ans avait eu 3 menstruations accompagnées d'un discret développement des seins, puis apparitions de bouffées de chaleur, la laparatomie n'avait montré que la présence de tractus blanchâtre en lieu et place des gonades, le sexe chromatinien était négatif.

Madame D. ES... (Observation n° 9) qui a présenté 3 écoulements menstruels à 16 ans et demi pendant 2 jours à 6 mois d'intervalle. Les dosages hormonaux montraient alors une certaine activité oestrogénique : 30 ; les gonadotrophines urinaires totales étaient évaluées à >40 US <80 US. L'épreuve au HMG se révélait négative, la laparatomie montrait l'existence de rubans gonadiques, l'histologie ne retrouvait aucune cellule germinative. Le sexe chromatinien de cette malade était positif, caryotype 45X/46XX.

drome malformatif	LINDSTEN	COURT BROWN	LEMLI	LAMY	GUINET		Obs. Person.	%
vi pigmentaires	57 %		64 %	70 %	10/13		19/18	64
oplasie des ongles			80 %		3/13			
drome de Bonnevie Ulrich	28 %			73 %				
rigium Colli	43 %	58 %	52 %	51 %	3/13		7/18	40
èveté du cou			68 %				8 /18	50
plantation basse des cheveux			88 %		7/13		8/18	49
crognatisme			20/25					
ôte palatine ogivale			84 %	64 %				
ulaire Oreilles	15/35		44 % 84 %					
strophie cranienne	8/35				0			
orax bouclier			92 %	76%	7/13		6/18	33
art. des mamelons							8/18	60
bitus valgus			72 %	71 %	33 %		10/18	60
dio cubitale inf.	13/35							
gne d'Archibald	21/35	4/38			4/13		10/18	60
osowicz	71 %				10/13		7/18	45
teinte vertébrale	9/35							
stéoporose diffuse	71 %		17/20		7/13			
ardiopathie	20%	dans la littérature					1	
nomalies rénales			64%	39%			1	
sion Audition	2/32 65%							
				33% de débilité légère 15% "		franche.		

Observation n° 18 : DAN... : Observation privilégiée puisqu'à l'âge de 11 ans, la laparotomie de cette malade montrait l'existence de bandelettes turnériennes, et l'examen histologique, sur une biopsie ovarienne, l'absence d'ovocytes ; les GUT étaient à plus de 3 US < 25 US donc élevé à cet âge.

On suit la malade de 11 ans à 14 ans et on note l'apparition spontanée d'un développement mammaire S1, puis S2, puis S3 à 13 ans, à 14 ans, la malade nous apprend qu'elle a été réglée pendant 5 jours, puis elle est réglée 11 fois de Février 67 à Juin 68, et elle n'a plus de règles jusqu'en septembre 69. Ses GUT sont alors à plus de 80 US. Elle a 16 ans et demi et l'on peut penser qu'elle constitue une ménopause précoce, ce qui était prévisible à la vue de ses gonades rudimentaires.

Ces trois observations nous montrent que même dans une gonade en bandelette typiquement turnérienne peuvent subsister quelques ovocytes susceptibles de venir à maturation, et d'autre part que l'examen histologique peut les ignorer pour peu que la biopsie soit insuffisante.

Enfin, la présence d'ovocytes dans des gonades haplo X pose un difficile problème étiologique.

Autre manifestation de l'impubérisme : le développement des caractères sexuels secondaires est nul ou pauvre, en particulier le développement des seins.

Dans les observations 45,X; le développement des seins est nul : So 25 fois sur 31 malades pour LINDSTEN, 17 fois sur 29 pour COURT BROWN 11 fois sur 12 pour GUINET.

Dans notre série, sur 18 observations : 2 fois nous retrouvons un stade S1, une fois une fois un stade S2.

De même la pilosité axillaire et pubienne est pauvre ou absente, en particulier la pilosité axillaire, sans exception dans nos 18 observations.

Le développement des seins peut être considéré comme un révélateur d'une sécrétion oestrogénique et donc le témoin de la présence à un moment donné, d'une maturation folliculaire, même si celle-ci a été incapable de provoquer une menstruation.

L'examen génital retrouve quasiment toujours, un utérus hypoplasique, une vulve et un vagin infantiles, le clitoris est normal et une hypertrophie clitoridienne doit faire suspecter une forme particulière avec masculinisation. Dans la littérature, on ne retrouve que très rarement ces formes. Russel décrit une observation 45 X, avec hypertrophie clitoridienne, cette malade ayant une jumelle 45X/46XY qui présentait une différenciation gonadale anisométrique. VAGUE décrit aussi une malade 45X ayant à 16 ans, une hypertrophie clitoridienne ainsi que SWYER en 1965.

6 - L'étude de l'élimination urinaire des gonadotrophines urinaires totales, est très intéressante, car ce signe constitue le stigmate biologique fondamental de l'atteinte ovarienne primitive.

Nous savons qu'un certain nombre d'auteurs ont rapporté des cas de syndrome de TURNER qui n'excrétaient que des taux normaux ou bas de gonadotrophines urinaires totales.

Le pourcentage de ces cas était de près de 20 % pour LINDSTEN.

Pour LAMY sur 17 malades au-delà de 13 ans : 1 seule fois des GUT > 25 US

Pour GUINET sur 10 sujets au-delà de 14 ans : 10 fois des GUT au-dessus de 100 US

Nous avons pour notre part, réalisé le dosage des GUT dans 13 observations. Nous pouvons en conclure les faits suivants :

L'élimination des GUT est pratiquement constamment élevée à plus de 100 US après l'âge de 20 ans, mais avant cet âge et principalement aux alentours de l'âge présumé de la puberté et avant celle-ci : l'élimination des GUT peut être variable.

Ainsi : dans l'observation n° 11 REB : à 16 ans GUT $> 3 < 25$ US
à 18 ans GUT > 100 US

dans l'observation n° 8 FOU : à 11 ans GUT > 3 US < 25 US
à 15 ans > 40 US < 80 US

dans l'observation n° 13 GOS: à 14 mois > 3 US < 30 US
à 8 ans > 10 US < 25 US
à 16 ans > 100 US

dans l'observation n° 15 PLA à 13 ans > 50 US < 100 US

dans l'observation n° 14 HAJ à 14 ans > 100 US

dans l'observation n° 18 DAN: à 11 ans > 3 US < 25 US
puis > 25 US < 50 US
à 12 ans > 3 US < 25 US
à 16 ans > 40 < 80
à 16 7/12 > 80 US

Ainsi, nous voyons qu'au-delà d'un certain âge que l'on situe aux alentours de 18 ans, les GUT sont pratiquement toujours élevées au-dessus de 80 US, donc que l'hypophyse répond au déficit de la fonction ovarienne.

Au contraire, avant la puberté, les résultats sont variables, tantôt il faut attendre l'âge présumé de celle-ci pour voir le taux de GUT s'élever, comme si l'hypophyse atteignait alors un certain degré de maturité, tantôt l'hypophyse répond dès la période prépubertaire (ex. dans l'observation GOS n° 13)

Dosages biologiques :

Le dosage des oestrogènes et du prégnañdiol urinaire est bien sûr nul, dans ces observations.

Nous notons quelques éliminations d'oestrogènes dans l'observation DES... M n°9 ($0_1 + 0_2 + 0_3$) 30 X, les GUT étaient positives à 40 US, négatives à 80 huit jours plus tard. Une épreuve au HGM montre alors une absence de réponse ovarienne.

Notons que cette malade avait été réglée 3 fois, deux ans auparavant, la coelioscopie révéla des bandelettes, aucun follicule à la biopsie.

7 - Données de la coelioscopie et de l'examen histologique :

- o La coelioscopie ou la laparatomie exploratrice a été pratiquée :
 - 4 fois chez des sujets 45,X;
 - 5 fois chez des sujets présentant une formule chromosomique comportant une mosaïque.
 - 1 fois chez un sujet dont le caryotype féminin normal était 46,XX;
- o L'examen histologique a été pratiqué 4 fois uniquement chez des sujets porteurs de mosaïque et dont l'observation 46XX, d'autre part deux de ces malades avaient eu des "règles".

Nous voyons ainsi que sur 10 coelioscopie : 7 révèlent un aspect très typique de bandelettes turnériennes. 3 ne révèlent aucune gonade visible.

L'examen histologique montre quatre fois un aspect typique : stroma ovarien dit tourbillonnant, aucune cellule germinative.

Remarquons que parmi ces 4 observations, deux avaient eu des règles donc des follicules devaient exister dans ces gonades (Obs. DES n° 9) et (Obs. DAN n° 18) à un moment de leur évolution.

L'étude de ces 18 observations de syndrome de TURNER, et en particulier l'étude des 3 observations avec menstruations, parmi lesquelles l'observation DAN... n° 18, nous semble privilégiée, puisqu'elle nous a permis de suivre chez cette malade, l'apparition de règles, puis la constitution d'une ménopause précoce, alors que la laparotomie et l'examen histologique des gonades montrait un aspect typique de bandelette turnérienne, sans aucun follicule à l'âge de 11 ans, a plus particulièrement attiré notre attention sur trois faits :

- le dosage des gonadotrophines urinaires totales nous apparaît être l'examen d'orientation capital pour poser le diagnostic de dysgénésie de la gonade ; pratiquement toujours élevé après l'âge présumé de la puberté, à condition de le faire pratiquer avec soins et de le répéter.
- L'examen histologique après biopsie ovarienne peut mieux méconnaître l'existence d'ovocytes au sein d'une gonade dysgénétique.
- Cette présence d'ovocytes au sein d'une gonade dysgénétique explique les formes avec menstruations, ainsi que le développement liminaire de certains caractères sexuels secondaires. La présence d'ovocytes au sein d'une gonade dysgénétique, en particulier lorsqu'il existe un caryotype 45 X pose un difficile problème étiologique.

Une approche intéressante de ce problème a été réalisée par les travaux de SINGH et CARR.

Ces auteurs ont étudié huit embryons âgés de 5 semaines à 4 mois, dont la formule caryotypique était 45,X. Dans tous les cas, les gonades de ces embryons, étaient normales, et contenaient des gonocytes. Il faut donc admettre que dans ces cas, la gonade se détruit ultérieurement.

Les observations anatomiques d'ovaires turnériens à la naissance, ont montré que les ovaires étaient filamenteux, de rares observations ont montré des gonocytes au sein de ceux-ci (GREENBLATT, 1958, DHOM 1960) CONEN et GLASS 1963, nouveau né dont le caryotype était 45,X, et dont l'ovaire droit était normal, alors que l'ovaire gauche était effilé et ne contenait que quelques ovogonies. OHNO qui a étudié les coupes de CARR pense que le défaut de l'ovaire 45 X réside davantage dans les cellules folliculaires que dans les cellules germinales primordiales.

Ces travaux semblent éclairer d'un jour nouveau le rôle du chromosome X dans l'organisation de la gonade.

- LES DYSGENESIES GONADIQUES PURES -

GENERALITES -

Les dysgénésies gonadiques pures forment une entité anatomoclinique particulière, caractérisée chez un sujet de phénotype féminin, par une malformation ovarienne primitive et isolée ; c'est-à-dire ne coexistant pas avec les dystrophies congénitales du syndrome de TURNER.

Ce syndrome a été individualisé pour la première fois par HAUSER, HOFFENBERG et JAKSON en 1957, puis repris par HARNDEN et STEWART en 1960 sous le nom de "Pure gonadal dysgénésis" ou dysgénésie gonadique isolée.

Cliniquement, il s'agit de femmes, plutôt grandes, d'aspect eunachoïde, dont le développement des caractères sexuels secondaires est faible ou nul, en particulier le développement des seins. Elles ne présentent par ailleurs, aucune dysmorphie de la série Turnérienne, les organes génitaux externes et internes sont féminins mais de type infantile.

Biologiquement, on note une augmentation des gonadotrophines urinaires totales témoignant de l'absence de fonctionnement des gonades.

Anatomiquement, celles-ci apparaissent à la coelioscopie, sous la forme de bandelettes fibreuses "streak gonads" en tout point comparables à ce que l'on trouve dans le syndrome de TURNER.

L'examen histologique montre l'existence d'un stroma conjonctif fait de nombreux fibroblastes tourbillonnants, au sein duquel on ne retrouve pas, malgré les coupes en série, de follicules ni de cellules germinatives.

L'étude cytogénétique des DGP révèle un caryotype variable : 46,XY : comme dans l'observation princeps de HARNDEN et STEWART (1960) mais aussi : 46,XX : comme dans les observations de PERRAULT et JACOBS (1961) ainsi que des mosaïques : comportant un chromosome Y telles que : 46,XX/46XY ; soit sans chromosome Y : telles que 46,XX/45,X ; 47,XXX/46,XX/45,X avec un clone 45,X ; ou 46,XXq- ; -(amputation du grand bras l'X)

Seuls les caryotypes haplo X, homogène, 46XisoX et 46XXp- (amputation du petit bras de l'X) n'ont jamais été retrouvés chez des malades indemnes de toute malformation somatique.

Le tableau suivant donne une idée des différents caryotype retrouvés chez des malades atteintes de dysgénésie gonadique pure.

Liste des différents caryotypes retrouvés dans la littérature, chez des malades atteintes de dysgénésies gonadiques pures.

CARYOTYPE 46,XY

- Harnden et Stewart 1950
- Stewart 1960
- De Grouchy et Col 1960
- A. Netter 1960
- Barr et Carr 1961
- De La Chapelle 1962

26 cas ont été colligés par B. Blanc dans sa thèse (Marseille Juin 1968)

CARYOTYPE 46,XX

- Jacobs et Col 1961
- Haddad 1962
- Hauser 1963

47 cas ont été colligés par B. Blanc dans sa thèse (Marseille Juin 1968)

45,X/46,XY

- Borghi 1962 1 cas
- Judge 1962 1 cas
- Jagiello 1966 1 cas

45,X/46,XXq-;

- Court Brown 1 cas
- Greenblatt 1967 1 cas
- Ferguson Smith 1 cas

45,X/46,XXiso

- Bjoro 1965

45,X/47,XXX

- Bjoro 1965

46,XX/46XY

- Bonilia 1963

Avec anomalie structurale de l'Y :

- 46 XY (de petite taille avec index centromérique élevé) Fraccaro 1966
- 46XXF 1 cas Greenblatt 1967
- 45X/46XY/46XR Lazlo 1968 - 2 cas.

En résumé : Les dysgénésies gonadiques pures sont caractérisées par :

- une aménorrhée primaire due à une malformation ovarienne primitive
- une élévation de l'élimination des gonadotrophines urinaires totales.
- une taille normale ou grande
- une absence habituelle de malformation congénitale
- un caryotype variable

En fait pris isolément, ces critères ne sont ni caractéristiques ni constants.

- Ainsi la taille est variable, pour COURT BROWN, elle doit être supérieure à 153 cm, pour TETER et BOCZKOWSKI 155 cm, mais ces chiffres n'ont rien d'absolu.
- L'absence de toute dysmorphie est elle-même non absolue et de petits signes mineurs et isolés sont sans signification "SOHVAL".
- L'augmentation des GUT, si elle est un des meilleurs reflets de la dysgénésie gonadique est, elle-même, non constante.
- L'examen histologique des gonades, enfin, s'il ne retrouve typiquement aucune cellule germinative, peut parfois mettre en évidence de rares follicules ovariens expliquant ainsi les dysgénésies gonadiques avec aménorrhée secondaire (JACOBS 1961, BRICAIRE 1962)
- D'autre part, il faut signaler la fréquence au sein des dysgénésies gonadiques XY, d'une forme très particulière de tumeur de la gonade : le gonadoblastome ou gonocytome III de la classification de TETER : gonadoblastome que Monsieur le Professeur NETTER définit comme une tumeur de la progone embryonnaire, et dont la malignité, soulignée pour TETER, ne lui semble pas confirmée.

Nous rapporterons dans notre série, deux cas de gonadoblastome, dont l'un présente un caryotype 46XX homogène, 1er cas décrit avec un caryotype féminin normal.

Notre série comprend 15 dysgénésies gonadiques pures comportant une triple étude, anatomoclinique, biologique et cytogénétique .

- L'étude cytogénétique de ces 15 observations se résume ainsi :
sur 15 caryotypes étudiés :

5 observations	:	46XY;
7	"	: 46XX;
2	"	: 45,X/46XY;
1	"	: 46,XXq-;

Nous étudierons successivement la série d'observation concernant :

- les dysgénésies gonadiques à caryotype masculin normal 46XY ou mosaïque comportant un clone cellulaire XY, puis les dysgénésies gonadiques pures à caryotype féminin normal 46,XX;
- Enfin, les observations avec une aménorrhée secondaire, celles-ci nous permettront d'aborder l'étude des frontières des dysgénésies gonadiques pures :
 - Ménopause précoce avec anomalies du caryotype
 - Syndrome de STEIN avec anomalies du caryotype.
- Nous procéderons pour chaque série d'observations, comme pour les syndrome de TURNER, à une étude des différentes caractéristiques cliniques, biologiques et anatomiques de ces observations.

DYSGENESIES GONADIQUES PURES A CARYOTYPE 46 X Y

- Observations personnelles -

Sexe chromatinien	COU...	PIE...	DES...	LEG...	CAL...	MAD...	CRE...
Caryotype	46,XY	46,XY	46,XY	45,X/46XY	46,XY	46,XY	45,X/46,XY
Age	17	16	18	24	20	26	14
Menstruations	0	0	0	0	0	0	0
Taille	158	149	180	147	167	167	147
Syndrôme malformatif	cubitus valgus noëvi arachnodactilie	cubitus valgus droit brachimétacarpie	Syndrôme de MARFAN	Aucune malformation	aspect androïde syndactilie (3e-4e orteil) noëvi	Aucune malformation	type masculin voix grave cou court noëvi
Caractères Sexuels Secondaires	S : 0 P : 1 A : 1/2	S : 0 P : 1 A : 1/2	S : 1 P : 2 A : 2	S : 3 P : 3 A : 3	S : 1 P : 2 A : 2	S : 1 P : 2 A : 2	S : 0 P : 3 A : 3
Examen Génital	aspect infantile clitoris normal	aspect infantile clitoris normal	miniscule utérus	miniscule utérus clitoris normal	utérus normal hypertrophie clitoridienne	minuscule utérus clitoris normal	hypertrophie clitoridienne +++ à 8 ans
G U T	80 US	100 US	40US 80US	80 US	80 US	100 US	200 US
Coélioscopie	Cordons fibreux bilatéraux	Cordons fibreux bilatéraux		Bandelettes bilatérales	à gauche : bandelettes à droite : tumeur	Pas de gonades visibles	à gauche : bandelettes à droite ; petite cerise
	aucune structure gonadique	stroma fibreux		stroma fibreux	cellules de Leydig gonocytes cellules de la granulosa	testicule dysgénésique	droite : testicule gauche : stroma + testicule

OBSERVATION n° 19 -

COU... J. : 17 ans.

- Consulte pour un retard pubertaire.
- Antécédents :
 - Aucun antécédent pathologique.
 - A 14 ans, un médecin avait prescrit sans succès en trois ans, trois séries d'injections de gonadotrophines.
 - On note une tendance à l'obésité : à 14 ans : 57 kg pour une taille de 1,48m., améliorée par un régime restrictif sévère.
 - Père : bien portant : 37 ans au moment de la conception.
 - Mère : 30 ans au moment de la conception - réglée à 12 ans.
 - Grand-mère maternelle réglée à 18 ans.

Examen clinique :

- Taille 1,56m. - Poids : 53 kg.
- Morphologie infantile mais harmonieuse.
- Aucune dysmorphie en dehors d'un discret cubitus valgus, de l'implantation peut-être un peu basse des cheveux, de l'aspect ogival de la voute palatine.

Caractères sexuels secondaires :

- Aucun développement mammaire.
- Aucune pilosité axillaire.
- Quelques poils pubiens apparus à 16 ans.

Examen génital :

- Organes génitaux externes normaux, d'aspect infantile.

Examens complémentaires :

- Stéroïdes urinaires : 17 CS : 6mg/24h
17 OM: 3,5mg/24h
01 + 02: Traces
- GUT : 80 US/24 h.

Examen radiologique :

- Age osseux : 13 ans 1/2
- Aucune anomalie structurale ou morphologique de l'os, excepté une arachnodactylie et une spina bifida occulta de la cinquième vertèbre lombaire.

Etude cytogénétique :

- Sexe chromatinien : Négatif sur les frottis buccaux
- Caryotype :
 - Leucocytes sanguins : 46 XY
 - Fragment d'aponévrose : 46 XY
 - Fragment de gonade : 46 XY
- Laparatomie exploratrice :
 - Utérus très atrophique
 - Deux trompes de topographie normale et aboutissant des deux côtés à :
 - un cordon fibreux tenant lieu de gonade.

Examen anatomo-pathologique : (Pr C. Nezeloff)

- Les deux formations annexielles, allongées, ont été débitées en totalité, en coupes transversales dites en saucisson, afin de ne pas méconnaître l'existence éventuelle d'un reliquat gonadique.
- Les coupes histologiques montrent aussi bien à droite qu'à gauche, une formation tubulaire bordée d'un épithélium cylindrique haut, apparemment non un peu cilié. Cet épithélium dessine des franges et rappelle tout à fait une structure tubulaire rudimentaire, d'autant plus que la musculature est plexiforme et qu'il existe dans la paroi de petites inclusions épithéliales, ressemblant tout à fait à des îlots de Waltard. On voit aussi quelques formations tubulaires, d'origine probablement wolfienne.

En revanche, sur aucune des coupes, il n'a été possible de découvrir de structure gonadique, même vestigiale et dysgénétique.

Sur une seule lame, située au bout de cette annexe, existe une concentration de grandes cellules à cytoplasme éosinophile, à limites indistinctes, séparées par un riche réseau vasculaire, et possédant les caractères de cellules intersticielles de Leydig ou encore sympathicotrope de Berger, du hile de l'ovaire.

Conclusion :

- 1° - Agénésie gonadique complète
- 2° - Formations annexielles d'origine
et possédant les traits d'une trompe rudimentaire
- 3° - Îlots de cellules intersticielles, sans doute fonctionnelles, ne possédant aucune particularité sexuelle

Δ : Dysgénésie gonadique pure XY.

OBSERVATION n° 20 -

PIE... Christine : 16 ans.

1968 - Consulte pour impubérisme total.

- Grossesse et accouchement normaux (à terme)
- Aucun antécédent pathologique.

Examen clinique :

- Taille 1,49 m - poids 42 kg
- Morphologie générale normale.
- Implantation un peu basse des cheveux.
- Cubitus valgus droit
- brachimétacarpie du 4^e métacarpien à droite.

Caractères Sexuels Secondaires :

- Seins : nuls
- Pilosité pubienne : P₁
- Pilosité axillaire : quelques poils rares.

Examen génital :

- Vulve normale
- vagin normal
- pas d'hypertrophie clitoridienne.

Vaginoscope : présence d'un col

T R : On ne perçoit pas de corps utérin
Pas de masse pelvienne perçue.

Examens complémentaires :

Stéroïdes urinaires : - ostrogènes : 0
- 17 CS : 5,3mg/24h.
- 17 OH: 3,3mg/24h.

GUT : > 100 US à 2 reprises.

Sexe chromatinien : négatif : pas de capsule de Barr.

Laparatomie exploratrice :

- Utérus hypotrophique
- trompes normales
- gonades dysplasiques et totalement atrophiques

Ablation des gonades

Histologie : gonades aplasiques dépourvues de cellule germinale.

Résumé : - AI

- pas de dysmorphie - Taille normale.
- gonades totalement atrophiques
- caryotype : XY
- dysgénésie gonadique pure XY.

OBSERVATION n° 21

DES... Danielle - 18 ans.

Consulte pour aménorrhée I.

Antécédents :

- Aucun antécédent pathologique.
- A 13 ans : début de développement des poils pubiens et axillaires.
- de 14 à 18 ans : cures discontinues d'éthynyl œstraniol
- 1 frère de 25 ans bien portant.

Examen clinique :

- Taille 1,80 m
- Aspect longiligne et eunuchoïdal.

Caractères Sexuels Secondaires :

- S₁
- P₂
- A₂ apparus spontanément.

Examen génital :

- Frottis vaginaux : 100 % de basales
- Stéroïdes de base : 17 CS 15 mg
- Folliculine : traces
- Aucune réponse à la stimulation par HCG (ostrogènes : traces)
- Aucune réponse à la stimulation par HMG (19.500 unités en tout)
 - pas d'apparition de glaire cervicale
 - pas d'apparition de cellules superficielles aux frottis vaginaux.
 - traces oestrogènes.
- GUT : entre 40 et 80 US
- Sexe chromatinien négatif
- caryotype : 46 XY
- Dermatoglyphes : compte élevé des crêtes digitales.

Une laparotomie est prévue.

Par ailleurs : Selle turcique, et fond d'oeil sont normaux

L'examen du squelette, l'examen oculaire et cardiaque font porter le diagnostic de syndrome de MARFAN.

OBSERVATION n° 22 -

LEG.... Marie-Annick.

Consulte à 24 ans pour aménorrhée primaire.

Antécédents :

- Aucun antécédent pathologique notable
- Bac à 18 ans
- 1 an de Faculté en Psychologie

Mère : 1,50m Bp

Père : 1,78m Bp

Examen clinique :

- Taille 1,47 - poids : 42kg
- petite mais physique harmonieux
- Aucune malformation, sauf :
 - brachymétacarpie
- Auscultation cardiaque normale.

Caractères Secondaires Sexuels :

- Seins normaux
- Pilosité pubienne : P₃
- Pilosité axillaire : A₃

Examen génital :

- Vulve, vagin normaux
- Sp - col punctiforme
- TV : corps utérin de la taille d'une noisette
pas d'annexes perçues.

Examens complémentaires :

1966 - GUT : > 100 US

Caryotype : 45X/46XY

1969 -

- dosage des stéroïdes urinaires :
 - Ostrogènes : traces
 - Prénandiol : traces
 - FU : 100-0-0
- GUT : > 80US
- Epreuve dynamique :
 - Ostrogène : traces
 - Prénandiol : traces.

- Radios des genoux : signe de Kosowicz non caractéristique
Absence soudure des cartilages de conjugaison.

- Coelioscopie avec biopsie de l'ovaire :

A droite : bandelette de quelques mm

A gauche : fil

Pas de calcification.

Histologie :

Gonade droite : - fragments de tissus fibreux riche en vaisseaux
 - formations tubulaires, foyers de cellules de Berger.

Gonade gauche : - Amas de cellules qui rappellent les cellules de Leydig

CONCLUSION : gonades indifférenciées.

Δ : dysgénésie gonadique pure

OBSERVATION n° 23 -

CAI... J. 20 ans.

- à 13 ans, apparition spontanée de poils pubiens et axillaires
- à 13 ans, développement mammaire
- dès l'âge de 14 ans, se plaint de bouffées de chaleur.

Examen clinique :

Taille : 1,67 m - Poids : 47 kg

Aspect androïde - hirsutisme discret

Implantation basse des cheveux

$S_1 - P_2 - A_2$

Examen génital : hypertrophie clitoridienne importante : 3 cm.

Le reste de l'examen est normal, l'utérus est bien perçu et il existe une glaire cervicale.

Examens complémentaires :

- Courbe thermique monophasique
- Frottis vaginaux : 50 % de cellules basales
40 % de cellules intermédiaires
10 % de cellules superficielles.
- Stéroïdes urinaires de base :
 - 17 C.S. : 5 mg
 - 17 O.H. : 2 mg
 - 01 + 02 : 5 mcg
 - Prégnandiol : traces.

Pas de réponse après H.C.G. :

17 C.S. : 6,5 mg
17 O.H. : 3,5 mg
01 + 02 : 5 mcg
03 : 10 mcg
Prégnandiol : traces
prégnanetriol : 0,6 mg.
A + E : 3,5 mg

G.U.T. : supérieures à 80 U.S. à deux dosages

- Sexe chromatinien : négatif
- Caryotype : 44 A XY
- Dermatoglyphes banaux.
- Testostérone plasmatique élevée : 135 nanogrammes pour 100 ml.

Par ailleurs : Selle turcique normale
Age osseux conforme à l'âge réel.
Hystérogaphie normale.

Laparatomie :

- Utérus et trompes normaux
- A gauche, bandelette absolument typique de dysgénésie
- A droite, bandelette également, mais aux dépens de laquelle s'est développée une tumeur de la taille d'une orange.

L'ablation des deux ovaires est pratiquée.

Histologie :

Bien que les cellules rappelant les cellules de LEYDIG soient rares et peu différenciées, la présence de cellules rappelant les gonocytes, de cellules rappelant les cellules de la granulosa, et de calcosphérite permet d'affirmer le diagnostic de gonadoblastome.

Le caryotype de la tumeur est 46,XY.

Le taux de la testostérone plasmatique de la veine gonadique est de 730 nano-grammes.

Evolution :

Après intervention, le taux de la testostérone plasmatique tombe à 0.

L'aménorrhée persiste. Dès règles surviennent par cycles artificiels.

C'est un gonadoblastome pur. A gauche, existe une bandelette gonadique d'aspect turnérien. A droite, une tumeur développée aux dépens de la bandelette dysgénétique.

OBSERVATIONS n° 24

MAD.... J. 26 ans

Consulte pour aménorrhée primaire et stérilité.

Mariée depuis neuf mois.

Antécédents :

- Développement normal jusqu'à l'âge de 13 ans
- A ce moment apparaît une poussée mammaire, et une discrète pilosité pubienne et axillaire, mais pas de règles.
- 14 ans : Intervention pour une hernie inguinale bilatérale, sans que l'on trouve de gonade anormale ou ectopique.
- vers l'âge de 17 ans, apparaissent des bouffées de chaleur
- à 24 ans, on établit des cycles artificiels qui les font disparaître.

Examen clinique :

- Taille 1,67m
- Morphologie normale
- Auscultation cardiaque normale.

Caractères Sexuels Secondaires :

- Glandes mammaires
- S₁ P₂ A₂ (non spontané)

Examen génital :

- Organes génitaux externes normaux
- Utérus de la taille d'une noix.
- Col très petit
- pas d'annexes perçues.

Examens complémentaires :

- Courbe thermique monophasique
- Frottis vaginaux : 100 % de cellules intermédiaires
- Stéroïdes urinaires : 17 C.S. : 14,9 mg
Folliculine : 17 mg
Prégnandiol : inférieur à 0,1 mg
- GUT : > 100 US
- Sexe chromatinien : négatif
- Caryotype : 46 XY

Laparatomie :

- Minuscule utérus, pas de trace de gonades
- Orifice inguinal droit surmonté d'un amas cellulo-adipeux qui est prélevé, ainsi que le ligament infundibulo-ovarien et le ligament rond gauche.

Histologie des fragments prélevés :

Nodules de formation tubulaire de type wilffien rappelant l'épididyme ainsi qu'une trompe assez bien développée. Sous une bande de tissus scléreux cellules ayant la morphologie de cellules de LEYDIG, et très rares tubes bordés par des cellules qui rappellent les cellules de SARTOLI. L'ensemble a l'apparence d'une petite gonade.

Δ : testicule dysgénétique non fonctionnel.

La laparotomie a montré la présence d'un minuscule utérus. D'un côté il n'a été retrouvé aucune gonade, pas même de bandelette, et de l'autre côté seul l'examen histologique (alors qu'on ne voyait pas de gonade) a permis de reconnaître un testicule très mal développé. On n'a pas retrouvé de formation permettant de penser à l'existence d'un gonadoblastome.

Nous remarquons qu'il existe un début de puberté spontanée. Il n'y a aucun syndrome d'androgénisation.

OBSERVATION n° 25 -

CRE... D. 14 ans.

- Naissance à terme après un accouchement et une grossesse normaux.
- apparence féminine normale à la naissance
- A 8 ans, on note une hypertrophie clitoridienne
- à 12 ans, intervention exploratrice : les surrénales sont normales.

Examen clinique :

Taille petite : 1,47 m

Cou court

Nombreux naevi pigmentaires

Voix grave

Aucun développement mammaire

Pilosité pubienne à disposition triangulaire, mais hypertrichose importante.

Morphogramme de type masculin

Examen génital : vulve bien développée
clitoris péniforme

Examen général normal.

Examens complémentaires :

Retard de l'âge osseux

Hystéroggraphie : utérus infantile et injection tubaire bilatérale

Frottis vaginaux : 100 % de cellules basales.

Sexe chromatinien négatif

Caryotype : mosaïque : X0/XY

Stéroïdes urinaires : 17 C.S. : 3,5 mg

17 O.H. : 1,25 mg

Prégnandiol : 0,40 mg

Prégnanetriol : 0,20 mg

Oestrogènes : 2,5 mcg

G U T : positif limite à 200 U.S.

A l'épreuve d'inhibition surrénale par Dexaméthasone :

17 C.S. : 1,08 mg

17 O.H. : 0,30 mg

Laparatomie : utérus de forme normale, mais de petite taille

Trompes grêles

A gauche : aspect de bandelette

A droite : gonade de la taille d'une petite cerise.

On pratique une annexectomie bilatérale et l'enlèvement du clitoris.

Examen histologique :

- La gonade droite est un testicule.
- Dans le méso de la gonade existe une trompe assez bien développée.
- La gonade gauche est rudimentaire, formée d'un stroma scléreux sous lequel on trouve quelques tubes et de rares cellules de LEYDIG. Dans le méso, on trouve également une petite trompe.

Evolution après l'intervention :

Un traitement oestro-progestatif est institué. La taille reste petite, mais les seins se développent.

L'étude de ces 7 observations est très instructive, en particulier, sous l'angle des corrélations anatomoclinique et cytogénétique, en effet :

Parmi les 5 observations qui ont un caryotype homogène 46XY, (COU... obs. n° 19, PIE... obs. n° 20, DES..., obs. n° 21, CAI... obs. n° 23, MAD... obs. n° 24) nous constatons que 4 d'entre elles répondent parfaitement à la définition des dysgénésies gonadiques pures, (Obs COU... n° 19, PIE... n° 20, DES... n° 21) et CAI gonadoblastome, la 5e observation MAD... n° 24, est particulière puisque l'examen histologique d'un fragment de tissu cellulo-graisseux prélevé au niveau de l'orifice inguinal droit, montre une structure de testicule dysgénésique.

Nous serons amenés à revoir en détail, les observations CAI... n° 23 et MAD n° 24, après avoir dégagé les caractéristiques essentielles des dysgénésies gonadiques pures XY.

Deux observations ont un caryotype à type de mosaïque 45,X/46XY, ce sont les observations : LEG... n° 22, et CRE... n° 25, qui sont, l'une, une dysgénésie gonadique pure, l'autre relativement difficile à classer, que M. NETTER et Mme LAMBERT-NETTER, désignent sous le vocable de "pseudo hermaphrodisme mâle dit Turnérien".

Voyons les principales caractéristiques des dysgénésies gonadiques pures XY telles qu'elles apparaissent dans le tableau de la page précédente :

- 1 - Etude cytogénétique : 5 obs. 46XY.
Sexe chromatinien négatif.
- 2 - Incidence familiale : Aucun cas familial n'a été retrouvé dans notre série.
- 3 - Syndrôme statural :
 - Les tailles de nos 5 malades sont les suivantes : 158, 149, 180, 167 et 167cm.
donc taille normale plutôt grande.
 - L'âge osseux 13,5 ans s'est avéré en retard sur l'âge chronologique 17 ans dans l'obs. COU... n° 19.
- 4 - Syndrôme malformatif :
 - Aucune malformation de la série Turnérienne dans les observations LEG... n° 22, et MAD... n° 24.
 - Malformations mineures à type de cubitus valgus, brachymétacarpie, syndactylie 3e et 4e orteils dans les obs. 19-20 et 23.
 - L'observation DES... n° 21, étant un syndrome de MARFAN.
- 5 - Analyse des manifestations de l'impubérisme :
 - Aménorrhée primaire dans les 5 observations.
 - Les caractères sexuels secondaires sont peu développés ou absents, mais on note une discordance entre le développement des seins quasiment nuls dans les 5 observations (S0 ou S1) et la pilosité axillaire et pubienne (A1-A2) (P1 ou P2)

- L'examen génital révèle un aspect infantile de la vulve, un utérus petit.
- Le clitoris est normal dans 4 observations.
- hypertrophié dans l'observation CAI... n° 23, ce signe extrêmement important, témoigne d'une sécrétion androgénique, et orientant vers le diagnostic de gonadoblastome.

6 - Dosages biologiques :

- Le dosage des gonadotrophines urinaires totales est constamment au dessus de 80 US dans ces 5 observations.
- Oestrogènes et prégnandiol urinaire : nuls ou à l'état de traces.
- Une épreuve au HMG a été pratiquée dans l'abs. n° 21 DES..., réponse négative à 19500 U, affirmant l'absence de follicule ovarien.
- Un dosage de la testotérone plasmatique, a été pratiqué dans l'observation CAI... n° 23, prouvant la sécrétion de testotérone, par la tumeur gonadique gauche de cette malade, celle-ci s'avérant être un gonadoblastome.

7 - Données de la coelioscopie :

Elle fut pratiquée 4 fois : mettant en évidence dans 3 observations n° 19, n° 20 et n° 22, un aspect typique de dysgénésie gonadique : bandelettes fibreuses bilatérales en guise de gonades. Dans l'observation CAI... une bandelette à droite un aspect de tumeur de la grosseur d'une orange à gauche.

8 - Examen histologique : pratiqué 4 fois.

Retrouva 3 fois un aspect de "stroma ovarien" sans aucune cellule germinale, faisant porter le diagnostic d'agénésie gonadique.

1 fois un aspect typique de gonadoblastome (Obs. CAI ...)

Deux de ces cinq observations à caryotype 46 XY méritent une étude plus attentive en effet :

1 - L'observation MAD... n° 24 :

Si elle se présente cliniquement et cytogénétiquement comme une dysgénésie gonadique pure, la laparotomie exploratrice ne retrouve pas de gonade visible, mais l'examen histologique d'un fragment de tissus cellulograisieux, prélevé au niveau de l'orifice inguinal droit, montre la présence de cellules, ayant la morphologie de cellules de LEYDIG et de très rares tubes, l'ensemble ayant la morphologie d'une petite gonade. Cette observation nous montre que l'aplasie totale de la gonade, n'est pas inéluctable au cours du processus dysgénésique embryonnaire.

Cette observation fait donc la charnière entre l'agénésie totale de gonades qui réalise une castration foetale vraie et les dysgénésies gonadiques mixtes, bandelette d'un côté, testicule de l'autre, dont nous verrons d'ailleurs les différentes définitions possibles suivant les auteurs à propos de l'observation CRE... n° 25. Notons que ce testicule dysgénétique n'a sans doute jamais été fonctionnel puisqu'il n'a pu entraîner la régression des organes mullériens au stade embryonnaire, et que d'autre part, il n'existe chez cette malade aucun signe de virilisation.

Cette observation est en fait un exemple de non fonctionnement du testicule foetal, réalisant l'équivalent d'une castration foetale précoce.

2 - L'observation CAI... n° 23 :

Il s'agit de gonadoblastome, ce que l'on pouvait soupçonner cliniquement chez cette jeune fille, consultant à 20 ans, pour aménorrhée primaire, à l'aspect androïde, mesurant 1,67 m, présentant un développement certain des caractères sexuels secondaires, S1, P2, A2, et surtout une hypertrophie clitoridienne (3 cm de long presque penniforme) ; à l'examen du col, une glaire évidente, une radiographie du bassin met en évidence, à droite, au niveau de la fossette ovarienne, de nombreuses calcifications peu denses, floconneuses. Le dosage des GUT montre un taux élevé à > 80 US/24 heures.

Pas de réponse à la stimulation par HCG.

La laparotomie montre un utérus petit mais de forme normale, des trompes normales.

A gauche : une bandelette dysgénétique absolument typique.

A droite : une tumeur développée aux dépens de la bandelette dysgénétique de la taille d'une orange.

L'histologie : montrant du côté de la tumeur, des cordons cellulaires, entourés de tissus fibreux.

Les cordons cellulaires sont constitués de cellules disposées souvent suivant un type folliculaire.

- de grandes cellules arrondies, à noyau volumineux, contenant une ou deux nucléoles bien visibles, ce sont des gonocytes.
- de petites cellules à chromatine foncée et grumeleuse, qui rappellent les cellules de la granulosa.
- de cellules rares rappelant les cellules de LEYDIG.
- gonades gauches : bandelette de tissus fibreux englobant des formations cellulaires identiques à ceux de la tumeur du côté opposé.

CONCLUSION : GONADOBLASTOME

- Signalons que le caryotype de la tumeur est identique à celui du sang à savoir : XY.

Notons enfin qu'il a été effectué un dosage de la testotérone plasmatique, avant et après ablation de la tumeur, ainsi qu'un dosage de la testotérone du sang de la veine gonadique afférente, témoignant de la sécrétion androgénique de cette tumeur.

- Cette observation ne peut être qu'un gonadoblastome : elle en a les caractéristiques anatomocliniques puisqu'elle comprend :

- une AI avec existence d'un utérus, trompes, vagin et hypertrophie clitoridienne considérable.
- des calcifications radiologiquement visibles à l'endroit de la tumeur.
- une dysgénésie de la gonade avec GUT élevé à >80 US.
- un caryotype XY (avec absence de corpuscule de BARR).

- La présence de cellule de LEYDIG pourrait être discutée dans notre cas, mais la sécrétion androgénique de cette tumeur est attestée par la clinique et les dosages de la testotérone, dans le plasma et dans la veine efférente, établissant ainsi, pour la 1ère fois à notre connaissance, que cette tumeur sécrétait de la testotérone, cette sécrétion ayant disparue après l'intervention. (un nouveau cas de GONADOBLASTOME) A. NETTER, R. MUSSET, C. PELISSIER, D. MILLET, H. YANEVA et M. SEBAOUN (Gyn. et obs. (Paris) - 66 n° 4 (pp 385-394)

- Il faut remarquer la présence, au point de vue clinique et biologique, d'un syndrome virilisant et féminisant à la fois : seins, petites lèvres pigmentées, glaire cervicale et hypertrophie clitoridienne.

Cette observation de gonadoblastome nous amène à parler plus en détail de ce type particulier de dysgénésie.

Le Gonadoblastome est une entité anatomoclinique particulière, depuis TEILUM 1946 et surtout Arthur BER en 1949, plusieurs cas de gonadoblastome ont été

décrits : En 1967 on comptait 27 cas publiés
En 1968 GUINET collige cas.

Définition : En 1963 TETER empruntant le terme de gonocytome distingue
4 variétés de gonocytome.

Le gonocytome I : ancien séminome de CHEVASSU ou dysgerminome de R.MAYER
tumeur homogène formée de cellules germinales donc par définition hormonalement inactives.

Le gonocytome II : tumeur hétérogène comprenant 2 types de cellules de la
gonade embryonnaire, des cellules germinales et des cellules de type Sertoli-granulosa.

Ces tumeurs sont féminisantes.

Le gonocytome III : ou gonadoblastome de SCULLY est également une tumeur
hétérogène dans laquelle on retrouve tous les éléments
cellulaires de la gonade embryonnaire :
cellules germinales
cellules du type Sertoli-granulosa
cellules intersticielles de type LEYDIG.

Ces tumeurs présentent souvent des calcifications similaires disséminées dans
le tissu tumoral et visibles sur la radiographie du bassin.

La production hormonale est ambivalente, mais c'est l'effet masculinisant qui
prédomine.

Le gonocytome IV : tumeur constituée de cellules germinales et de cellules
intersticielles type LEYDIG disséminées dans le stroma ;
elles conditionnent le pouvoir virilisant de la tumeur.

Au point de vue chromosomique, on retrouve le plus souvent un caryotype XY.

Mais on a décrit un caryotype 45X/46XY (TETER-PRADER-ROBINSON-BORGHI)
et MILLER un cas XM/XO ; M étant un petit métacentrique anormal. MAC
DONOUGH un cas XO/XF (F étant un fragment chromosomique d'origine incer-
taine).

TETER fait donc entrer le gonadoblastome dans cette classification, et on fait
une tumeur potentiellement maligne ; Monsieur le Professeur NETTER pense lui,
qu'il s'agit là d'un processus bien particulier et que le gonadoblastome n'est
que la survivance dans la gonade adulte, d'une structure progonadale, qui peut
soit rester quiescente au sein d'une bandelette (obs. VAA, n° 31) soit profiter
(obs. CAI... n° 23, sorte d'hyperplasie progonadale, soit enfin dégénérer, il
s'agit alors, d'un véritable dysgerminome. Le gonadoblastome nous semble donc
plus une dysgénésie gonadale particulière qu'une tumeur maligne proprement dite
comme l'évoque à tort son nom.

Outre ces 5 observations 46XY, notre série comportait 2 observations dont le caryotype était une mosaïque 45,X/46,XY; Ces deux observations forment un bel exemple de non corrélation cytogénétique et anatomoclinique :

Le tableau suivant permet de comparer point par point ces observations :

Observation	N° 22 LEG...	N° 25 CRE...
Caryotype	45,X/46XY	45X/46XY
Taille	147	147
Age	16	24
Menstruations	0	0
Malformation	Aucune	Type Turner
GUT	S3 P3	So P3
C.S.S.	A3	A3
Ex. Génital	Utérus petit Clitoris normal	Utérus petit Hypertrophie clitoridienne
Coelioscopie	bandelette bilatérale	A gauche : bandelette A droite : gonade de la taille d'une cerise.
Histologie	Stroma fibreux	A droite : testicule A gauche : quelques tubes et quelques cellules de LEYDIG.

Ces deux observations posent plusieurs problèmes d'ordre différent , en effet : si la classification de l'observation LEG... ne pose pas de problème, il s'agit d'une dysgénésie gonadique pure X0/XY; seule la taille 147cm s'écarte un peu de la taille minimum moyenne des dysgénésies gonadiques pures ; on pourrait reconnaître là la marque du clone cellulaire 45X de cette malade ; par contre, le fait qu'elle présente des caractères sexuels secondaires pratiquement normaux est troublant, on ne retrouve aucune thérapeutique oestrogénique, peut être est-elle passée inaperçue, car ces gonades réduites à un fil ne contiennent aucune cellule germinatives et apparaissent indifférenciées.

L'observation CRE... n° 25, pose, elle, des problèmes de classification : M. NETTER et Mme NETTER-LAMBERT désignent cette observation sous le vocable de "pseudohermaphrodisme mâle dit Turnérien" ; en effet :

Il existe une petite taille, un cou court, de nombreux noevi, un morphotype masculin, un clitoris penniforme. La laparotomie montre l'existence d'un utérus de petite taille, à gauche, un aspect de bandelette, à droite, une gonade de la taille d'une cerise, qui s'avère être à l'examen histologique un testicule. Cette observation est un cas frontière entre le pseudohermaphrodisme masculin et les dysgénésies gonadiques mixtes.

Ce terme suggéré par SOHVAL en 1964 pour désigner les sujets comportant une différenciation gonadale asymétrique (GRUMBACH-GUINET) bandelette d'un côté, testicule de l'autre.

TETER, quant à lui, se réserve le terme de dysgénésie gonadique mixte à une entité anatomoclinique comportant :

Morphotype féminin, organes génitaux externes, ambigus mais féminins, masculinisation plus ou moins développée, aucune trace de syndrome de TURNER, taille normale, à la coelioscopie bandelette d'un côté gonade ovale en forme d'olive de l'autre, qui présente microscopiquement les caractéristiques d'un testicule typique avec nombreux tubes séminifères.

Au point de vue chromosomique, pour TETER, ces malades auraient un caryotype 46XY, pour SOHVAL 45X/46XY. En fait, on retrouve des deux caryotypes, la présence de testicule impliquant à priori, la présence du chromosome Y.

Les observations 45X/46XY sont peu nombreuses dans la littérature.

GUINET collige 23 observations en décembre 1968, il en conclut que l'intersexualité l'emporte 18 cas sur 23, les 5 cas restants ayant une hypertrophie du clitoris, la taille est diminuée, quant aux malformations (noevi, cubitus valgus, cou court, implantation basse des cheveux, elles apparaissent 9 fois sur 23.

En conclusion, de ces 2 observations, nous pouvons dire qu'il n'existe pas de syndrome 45X/46XY comme certains auteurs l'avaient avancé.

LES DYSGENESIES GONADIQUES A CARYOTYPE FEMININ NORMAL 46,XX.

- Observations personnelles -

[illegible]

- OBSERVATIONS -

OBSERVATION n° 26 -

DES... m. : 23 ans.

- Consulte pour aménorrhée primaire.

- Antécédents :

- Grossesse de la mère normale
- Accouchement normal à terme, cri de suite
- Marche à 16 mois
- Opérée d'une hernie inguinale double à cinq ans
- B.C.G. à la naissance.

- Mère : réglée à 14 ans.

- 1 soeur de 18 ans bien réglée depuis l'âge de 15 ans.

- A 19 ans, a consulté un médecin qui a prescrit des cycles artificiels, pendant quelques mois.

Examen : Taille : 1,71 m - Poids : 57,800 kg.

- Grande taille - morphologie eunochoïde
- Aucune malformation - pas de naevi
- Auscultation cardiaque normale.
- T.A.R. : 12,7 / 7

Caractères sexuels secondaires :

- Seins peu développés
- Aréoles et mamelons normaux
- Pilosité pubienne : peu fournie : P 2
- Pilosité axillaire : " " : A 2

Examen génital :

- Petites lèvres normales
- Utérus non hypertrophié

T.R. : - Utérus petit

- Ovaires non perçus.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux : 100 - 0 - 0
- Frottis buccal : présence de masse chromatinienne
- G.U.T. :
 - à 19 ans : aurait été normale
 - à 23 ans : > 50 < 100 US
 - à 27 ans : > 100 US

- Coelioscopie : en 1955 - révélait une grosse malformation atteignant les gonades et certainement les trompes.

1961 - Laparatomie :

- on voit deux ovaires atrophiques, réduits à de minces cordons blanchâtres
- ablation des deux gonades.

Histologie :

Gonade droite : Stroma, aucun follicule

Gonade gauche : Aspect identique avec quelques cellules type cellule du hile.

Caryotype : 46 XX

A : Dysgénésie gonadique pure avec caryotype normal 46 XX.

OBSERVATION n° 27-

BER... P., 30 ans.

Examen clinique :

Taille : 1,70 m. - Poids : 58 kg.

- Aucun signe malformatif, sauf un banal cubitus valgus S 0 - P 3 - A 3, le développement des poils étant apparu spontanément à l'âge de 12 ans.
- Utérus normal.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux : 50 % de cellules basales
50 % de cellules intermédiaires.

- 17 C.S. : 12 mg

- 17 O.H. : 6,5 mg

- Folliculine : 25 mg.

- Prégnandiol : 0,8 mg.

- G.U.T. : supérieures à 100 U.S.

- Coelioscopie : Utérus normal, trompes normales, aspect de dysgénésie gonadique typique, avec des bandelettes si petites qu'elles sont entièrement cachées par les trompes. Elles sont beaucoup plus petites que dans le syndrome de Turner.

- Histologie : Fragment de corticale ovarienne dont le stroma sarcoïde est riche en fibres collagènes et pauvre en vaisseaux. On trouve un seul follicule primordial en mauvais état on trouve en plus un foyer de 3 formations kystiques dont l'origine n'est pas claire.

- Sexe chromatinien positif.

- Caryotype : 44 A XX sur sang et fibroblastes.

Evolution : Règles avec cycles artificiels.

TAU..... N. : 18 ans

- Consulte pour aménorrhée I
- Antécédents :
 - Grossesse normale
 - Accouchement à terme
 - Aucun antécédent notable
- Mère : Réglée à 15 ans 1/2

Examen clinique :

- Taille 1,58 m - Poids : 45 kg.
- On note une brachymétacarpie
- Pas de cubitus valgus
- Pas de naevi
- Auscultation cardiaque normale.

Caractères sexuels secondaires -

- S 0
- P 2 - A 2 : spontannées à 11 ans - 12 ans.

Examen génital : Minuscule utérus au T.R.

Examens complémentaires :

- Biopsie d'endomètre - image d'atrophie
- Stéroïdes urinaires : 17 CS : 6,8 mg
Folliculine : 16 mg
Prégnandiol : 1,65 mg
- G.U.T. : > 80 US en Avril 1967
- Radiographie des genoux :
 - pas de signe de Kosowicz
 - on découvre l'existence d'un kyste osseux à l'extrémité inférieure du fémur gauche puis de l'humérus gauche (après radiographie systématique du squelette).
- Coelioscopie :
 - Ovaires en noyau de datte
- Histologie :
 - Pas de follicule
- Sexe chromatinien : Présence de quelques masses de petite taille.
- Caryotype : 46 XX

Evolution : Un dosage des G.U.T. en Avril 1968 montre un taux >5 US <40 US donc normale, mais la malade était sous oestrogénothérapie. Un nouveau dosage deux mois après l'arrêt du traitement montre un taux entre 3 et 25 US

Δ - Dysgénésie gonadique pure à caryotype normal 46 XX. On est troublé par l'évolution des G.U.T.

- Histologie : Gonade droite : fragment de tissus fibreux, contenant des vaisseaux et des fibres musculaires lisses, ainsi que quelques formations tubulaires d'origine indéterminée.

Gonade gauche : fragment de tissus fibreux qui contient quelques formations de cellules claires et allongées.

Il est impossible de préciser s'il s'agit d'une gonade mâle ou femelle

Δ : Dysgénésie gonadique pure avec catyotype 46 XX normal.

OBSERVATION n° 32 -

DUB... H. : 19 ans

- Consulte pour aménorrhée I

Antécédents : Aucun antécédent pathologique

Examen clinique :

- Taille 1,60 m.

- Aspect juvénile

- Aucune malformation de la série turnérienne, sauf :
quelques naevi pigmentaires.

Caractères sexuels secondaires :

- Pas de développement des seins

- Aréoles pâles

- pilosité axillaire : A 1

- Pilosité pubienne : P 1

Examen génital :

- Vulve infantile

- Petit utérus

- pas d'hypertrophie

Examens complémentaires :

- Ostrogènes : 1 mg

- 17 CS : 6 mg

- G.U.T. : >25 <50 à 2 dosages
puis >50 < 100 US

- Une épreuve aux H.C.G. : entraîne une fois des règles.

- Chromatine sexuelle : positive

- Laparotomie : Utérus et trompes présents, atrophiques

A gauche : rudiment gonadique filamenteux,

A droite : ovaire allongé, de surface lisse, en noyau de datte.

- Histologie : Cet ovaire contient des follicules primordiaux, des follicules kystiques à thèque hypoplasique, des follicules athétiques.

Après résection cunéiforme : il n'y a pas eu de règles.

En résumé : Dysgénésie gonadique XX avec nombreux follicules.

OBSERVATION n° 31 -

VAA..... M. : 18 ans.

- Consulte pour aménorrhée primaire.
- Antécédents :
 - Grossesse normale
 - Père 23 ans au moment de la conception
 - Mère : 18 ans " " " "
 - Aînée d'une fratrie de 7 enfants dont 2 soeurs.
 - Une de 15 ans : réglée à 12 ans : 1,71 m
 - Une de 13 ans : puberté débutante : 1,64 m.
 - Croissance normale
 - Travaille bien en classe
 - A 14 ans : apparition de la pilosité pubienne et axillaire

Examen clinique :

- Taille 1,56 m. - Poids : 44 kg.
- Aucune dystrophie
 - pas de naevi pigmentaires
 - implantation normale des cheveux
 - pas de brachymétabasie
- Palais ogival
- Léger cubitus valgus
- Aspect

Caractères sexuels secondaires :

- Seins : ébauche mammaire avec mamelon peu pigmenté.
- A 2
- P 2

Examen génital :

- Vulve normale
- Utérus normal
- T.R. Petit col bien centré.

Examens complémentaires :

- A 16 ans : Age osseux : 12 ans.
- G.U.T. : >25 US <50
- Iodémie total : 9,98 /100 ml
- Iode hormonal : 6 /100 ml
- 17 Cétostéroïdes : 6,48 mg/24 h.
- Caryotype : 46 XX sur les leucocytes.
- Laparatomie exploratrice :
 - Utérus très petit hypoplasique
 - Trompes normales
 - 2 ovaires extrêmement petits, lisses et jaunes (3 mm x 1,5cm) d'aspect sysgénétique.
- Biopsie envoyée à Madame YANEVA
- C.R.H. : Gonade constitué de nids de cellules entourés de tissus fibreux, ces nids sont constitués de deux sortes de cellules :
 - les unes grandes, arrondies, à cytoplasme incolore, à noyaux vésiculeux et contenant un nucléole bien visible, ressemblent à des gonocytes.
 - les autres sont petites à noyaux foncés, rondes et allongées, leur cytoplasme prend facilement les colorants acidophyles. Ce type de cellules rappelle les cellules de la granulosa.
- Les petites cellules entourent pratiquement les grandes claires, mais elles ne forment pas une couronne radiaire véritable.
Elles contiennent, par endroit, des gouttelettes de colloïdes qui prennent fortement le PAS.

Conclusion :

- Ablation des résidus gonadiques.
- Stéroïdes urinaires :

P II	Traces
P III	Traces
0 1 + 0 2 : 5 Y	Traces
0 3 : 5 Y	Traces
17 CS : 3 mg	
17 OH : 1 mg	0,9
A + E :	0,5 0,5
DHA : 0,5	

Juin 1968 : On décide de pratiquer une ablation des gonades : de pratiquer des cultures du sang et un caryotype sur les gonades.

- CRO - (Pr Musset)
- Utérus de petite taille, consistance et couleur normale, très mobile,
 - Trompes normales

OBSERVATION n° 30 -

ROB.... G., 30 ans.

- aucun antécédent pathologique.

Examen clinique :

- Taille : 1,53m - Poids : 42 kg.

- Cubitus valgus

- Acrocyanose discrète

- S₀ - P₁ - A₀

Examen génital :

- Col dévié à gauche

- Corps utérin non perçu.

Examens complémentaires :

- Frottis vaginaux de type atrophique

- Stéroïdes urinaires de base :

17 C.S. : 3,2 mg

17 OH. : 3,5 mg

Folliculine : Traces

Prégnandiol : 0,1 mg

- Aucune réponse à la stimulation par les H.C.G

Folliculine : traces

Prégnandiol : 0,3 mg

- G.U.T. : supérieures à 50 US à deux dosages distants de 3 mois.

- Coelioscopie : bandelettes.

- DYSGENESIE GONADIQUE PURE AVEC AMENORRHEE SECONDAIRE
- MENOPAUSES PRECOCES AVEC ANOMALIES DU CARYOTYPE
- SYNDROME DE STEIN AVEC ANOMALIES DU CARYOTYPE.

	INO..... +	GUI..... +	MAI..... +
Caryotype	46 XX	46 XX	46 XX
Age	24	23	20
Menstruations	Réglée de 11 à 14 ans	Réglée de 15 à 20 ans Spanisménorrhée I	Réglée de 10 à 15 ans
Taille	162		
Syndrome malformatif	Noëvi	-	-
C.S.S. $\left\{ \begin{matrix} S \\ P \\ A \end{matrix} \right.$	Normaux	Normaux	Normaux
Examen génital			
Ostrogènes Pg G.U.T. Bouffées de chaleur	> 80 US ++	> 100 US ++	> 80 US ++
Coelioscopie	Rubans lisses de quelques mm	Bandelettes	A droite : bandelettes A gauche: Ovaire de ménopause
Histologie	Stroma Absence de follicule ovarien	Absence de follicule ovarien Stroma	1 follicule primordial en mauvais état

- A gauche : gonade de petit volume, recouverte par quelques adhérences, se prolongeant en un cordon dans le ligament.
- A droite : La gonade est encore plus petite, se prolongeant également dans le ligament.

- Annexectomie bilatérale.

Compte-rendu histologique :

- Annexe gauche : fragment de trompe qui est de calibre plus important qu'à droite.
- Gonade gauche : La gonade non reconnaissable à l'oeil nu est constituée d'une quinzaine de foyers cellulaires dont certains sont complètement calcifiés ; les autres sont entourés par une lamelle de tissu fibreux et contiennent deux sortes de cellules :
 - les unes sont grandes à noyaux volumineux et arrondis avec un à deux nucléoles bien visibles, le cytoplasme est petit et se colore à peine.
 - les secondes cellules sont petites avec un noyau dense et parfois allongé. Elles entourent, par endroit, des gouttelettes de colloïde qui se colorent par l'APS et qui est parfois calcifié. Autour de ces gouttelettes, les petites cellules sont rangées en palissade.
 - Entre ces foyers cellulaires, le tissu fibreux contient des vaisseaux et de très rares cellules qui évoquent les cellules deCes cellules ont un noyau rond vésiculeux et un cytoplasme légèrement acidophile qui contient quelquefois de très petites gouttelettes PAS (+).

Le stroma est constitué de tissus fibreux riches en vaisseaux et qui contiennent des fibres musculaires.

Conclusion : Gonadoblastome de l'annexe gauche.

- Annexe droite : fragment de trompe bien développé.
- Fragment de gonade : constitué d'une petite crête gonadique constituée uniquement par du tissu fibreux qui rappelle le stroma de la cuticule ovarienne.

Caryotype sur le gonadoblastome :

- toutes les cellules examinées ont 46 chromosomes.
- formule homogène normale 46 XX
- Il n'a pas été retrouvé de cellule avec un Y.

Conclusion : Gonadoblastome XX -(1er cas décrit) dans la littérature.

Nous avons vu que certaines dysgénésies gonadiques pures s'accompagnaient d'un caryotype féminin normal 46XX. Notre série comprend 6 observations de ce type et une observation dont la formule chromosomique montre une anomalie de structure d'un chromosome X, 46XXq- (délétion du grand bras de l'X)

Il va sans dire que dans ces conditions l'argument cytogénétique n'existant plus le seul argument diagnostique possible de ces formes est l'argument anatomopathologique, ou le test au HMG puisqu'en définitive il s'agit de montrer que ces gonades sont dysgénétiques et qu'elles ne contiennent pas de cellules germinatives.

Mais nous savons que ceci n'est pas un caractère absolu, puisque si dans les syndromes de TURNER les plus typiques, il est arrivé que l'on retrouve des formes avec menstruations, à fortiori, dans les dysgénésies gonadiques pures avec caryotype 46XX homogène, cette éventualité est possible ; et en effet, nous verrons qu'il existe des formes avec aménorrhée secondaire dont nous rapporterons quelques cas.

Les caractéristiques fondamentales de ces observations s'avèrent être les suivantes

- 1 - Etude cytogénétique : sexe chromatinien positif
caryotype 46,XX : 6 observations
46,XXq- 1 "
- 2 - Age : de 16 à 30 ans - Aucune observation familiale.
- 3 - Taille : minimum 153cm; maximum 171cm
morphotype féminin normal.
- 4 - Syndrome malformatif : Généralement aucune malformation ou bien mineure cubitus valgus, brachymétabasie.
Dans l'observation TAU... n°28 , on retrouve deux kystes osseux.
- 5 - Manifestation de l'impubérisme : Dans cette série de 7 observations nous n'avons retenu que les cas avec aménorrhée primaire
Caractères sexuels secondaires : L'absence de développement des seins est très nette So dans 5 observations
SI dans 2 "
Par contre la pilosité pubienne et axillaire est variable de P1 à P3 - A1 à A3.
Organes génitaux externes : Vulve et vagin de type infantile
Utérus petit
Clitoris normal.
- 6 - Dosages biologiques : Le dosage des gonadotrophines urinaires totales mérite qu'on s'y arrête dans ces observations, en effet, c'est lui qui d'emblée orientera le diagnostic vers l'origine basse, gonadique de cette aménorrhée primaire, en l'absence de malformation et le caryotype étant de surcroît normal.

Dans 4 observations les GUT sont élevés dès le premier dosage à > 80 US et témoignent de l'atteinte primitive de la gonade (Obs. DES... né 26 ; Obs. BER n° 27 ; Obs. ROB n° 30 ; Obs. VAR... n° 32) toutes ces malades ayant plus de 18 ans.

Par contre, dans l'observation RAM... n° 29 l'élimination des GUT a été variable : les trois premiers dosages à l'âge de 16 ans furent discordants, le premier normal entre 5 et 25 US, puis plus de 50 US, puis de nouveau entre 5 et 25 US, ce n'est qu'après un traitement par oestroprogestatifs pendant 6 mois que le taux s'élevait à plus de 100 US.

7 - Données de la coélioscopie :

La coélioscopie prend toute sa valeur dans ces observations puisque c'est elle qui va permettre de visualiser la gonade, d'apprécier sa taille, sa forme, sa vascularisation, tout élément permettant de trancher parfois sur l'origine de l'aménorrhée et permettant la biopsie ovarienne.

Le bilan coélioscopique de ces observations s'établit comme suit :
4 fois (Obs. n° 26, n° 27, n° 30, n° 31) bandelettes gonadiques tout-à-fait semblables à ce que l'on trouve dans le syndrome de TURNER.
2 fois dans l'observation TAU... n° 28 et RAM... n° 29 des ovaires respectivement en noyau de dattes, de la taille d'une olive très mal vascularisée violacée, et entraînant leur ablation pour l'observation RAM...
1 fois dans l'observation DUB... n° 32, un rudiment gonadique d'un côté en noyau de datte de l'autre

8 - L'examen histologique :

Il a été pratiqué dans toutes ces observations : un tableau résume les conclusions de l'examen histologique et de la coélioscopie.

Nous constatons que dans 4 observations les gonades sont réduites à du stroma fibreux, ne contenant aucun follicule, dans l'observation BER... n° 27 on retrouve un follicule primordial au sein du stroma, ainsi que dans l'observation DUB... n° 32 dans laquelle on retrouve quelques follicules primordiaux et kystiques sous une coque épaisse.

Enfin, dans l'observation VAA... n° 31, l'examen histologique montre qu'il s'agit d'un gonadoblastome - 1er cas décrit avec un caryotype 46 XX féminin normal.

Cette série de 7 observations de dysgénésie gonadique pure à catyotype 46,XX nous permet de tirer les conclusions suivantes :

- Le diagnostic repose essentiellement sur un élément de valeur considérable, l'élévation de l'élimination des gonadotrophines urinaires totales et sur la coelioscopie, révélant l'aspect de la gonade dysgénésique : allongée, lisse, en bandelette, avec sa vascularisation en dent de peigne (R. MUSSET) et permettant une biopsie ovarienne confirmant l'absence de follicule ovarien au sein du stroma tourbillonnant.
- Parfois pourtant, l'aspect coelioscopique est moins typique, et l'examen histologique retrouve l'existence de quelques follicules primordiaux (Obs BER... n° 27 DUB... n° 32).

Ce fait ne saurait nous étonner, puisque nous connaissons la possibilité de la présence d'ovocytes dans des gonades 45 X, à fortiori, ceci paraît probable dans des gonades 46 XX;

Ces faits sont d'ailleurs confirmés par l'existence de dysgénésie gonadique pure 46 XX avec menstruations.

OBSERVATION n° 33

NGU... D. 24 ans.

Consulte pour aménorrhée secondaire :

Antécédents :

- Aucun antécédent pathologique
- 1 frère bien portant
- Mariée depuis deux ans.

Antécédent gynécologique :

- Premières règles : 11 ans - 30/3j.
- Arrêt des règles à 14 ans, à la suite de son arrivée de Savoie à Paris

Examen clinique :

- Morphologie normale
- Aucune malformation, mais présence de nombreux noevi pigmentaires.

Caractères Sexuels Secondaires :

- Normaux

Examens complémentaires :

- A 21 ans : Dosages hormonaux
 - Folliculine 5 Y
 - FSH : 50 US
 - 17 C.S. : 4 mg

Fond d'oeil, champ visuel, selle turcique : normaux

- Sexe chromatinien : positif.

1961 : Coelioscopie : utérus petit, trompes filigormes,
ovaires rubannées lisses de quelques mm de largeur

1965 : Nouvelle coelioscopie avec biopsie de toute la largeur du ruban.
Absence de follicule ovarien.

- Recherche des anticorps anti-ovariens négatifs
- G U T à 24 ans > 80 US
- Caryotype : 46 XX

Résumé :

- Aspect typique de dysgénésie gonadique pure, chez une jeune femme qui a été réglée pendant 3 ans. Il faut donc admettre que ces bandelettes ont contenu des ovocytes.

OBSERVATION N° 34

GUI..., 22 ans

- Consulte pour aménorrhée secondaire
- Aucun antécédent pathologique
- Mère : décédée
- 2 soeurs ; bien réglées.

Antécédents gynécologiques :

- Première règles à 15 ans, trois fois par an pendant cinq ans, puis arrêt des règles depuis l'âge de 20 ans.
- Le développement pubertaire a été normal.

Examen clinique :

- Morphologie normale, aucune malformation.

Caractères Sexuels Secondaires :

- Pilosité pubienne et axillaire bien développées.
- Seins normaux

Examen génital :

- Vulve normale
- Clitoris normal
- Utérus atrophique.

Examens complémentaires :

- G U T : > 100 US
- 17 C.S. : 8 mg
- Sexe chromatinien positif

Laparatomie :

- Ovaires réduits à un mince fioament identique à celui des agénésies gonadiques en particulier, arcade vasculaire en dent de peigne.

Histologie :

- Stroma tourbillonnant, aucune formation folliculaire.

Conclusion :

Il s'agit d'une agénésie gonadique, cette jeune fille ayant eu des règles pendant cinq ans semblant avoir épuisé son capital folliculaire, qui devait être en tout petit nombre. A 20 ans, elle se présente comme une agénésie gonadique, cliniquement, biologiquement et histologiquement.

OBSERVATIONS n° 35

MAI.... 20 ans.

Consulte pour aménorrhée secondaire.

- Antécédents gynécologiques :

- Réglée à 10 ans : 30j 16j
- Arrêt total à 15 ans sans raison apparente, depuis bouffées de chaleur
- Mariée depuis 1 an
- Cuti négative.

Antécédents généraux :

- Aucun antécédent pathologique
- Fille unique
- Parents âgés : s'ennuyait chez elle.

Examen clinique :

- Taille :
- Poids : 65 kg - 56 kg à 15 ans
- Adiposité gynoïde
- Aspect somatique normal

Caractères Sexuels Secondaires :

- Seins normaux
- Pilosité pubienne : normale
- Pilosité axillaire : normale

Examen génital :

- Vulve, vagin, normaux
- Utérus petit.

Examens complémentaires :

- Dosages stéroïdes urinaires : 17 C S : 4 mg/24 h
17 O H: 3 mg/24 h
Oestrone + Oestradiol : traces
Oestriol : traces
Prégnandiol : 1 mg
- G U T : 80 US à 2 reprises
- Caryotype normal : 46 XX

- Coelioscopie : Utérus normal, trompes normales
 - A droite : annexe en position normale, ovaire en bandelette
 - A gauche : annexe en position haute, au contact avec le colon pelvien
 - Ovaire grisâtre, de la taille d'un ovaire ménopausique plutôt petit.

Conclusion : Assymétrie ovarienne flagrante

Histologie :

- Ovaire droit : fragment de corticale ovarienne, riche en fibres collagènes mais assez bien vascularisé. On trouve de petites formations cicatricielles (follicules atrétiques ou vaisseaux oblitérés et sur les coupes semi-sériées : Un seul follicule primordial en mauvais état
- Ovaire gauche : stroma riche en fibre collagène
vascularisation pauvre
aucun follicule primordial, ni de Graaf.

- Δ - Dysgénésie gonadique assymétrique
- une bandelette
 - une hypoplasie ovarienne.

Inutile de dire que ces cas posent des problèmes diagnostiques qui peuvent être difficiles ; en effet, c'est tout le problème du diagnostic étiologique d'une aménorrhée secondaire qui est soulevée. Il s'agit de découvrir son origine primitivement gonadique.

Dans cette enquête, seul le dosage des gonadotrophines urinaires totales s'il s'avère élevé, peut orienter le diagnostic, c'est dire le soin avec lequel il faudra faire pratiquer cet examen.

La coelioscopie confirmera le diagnostic en visualisant la gonade, et permettra une biopsie, mais celle-ci n'explare qu'une partie limitée de la gonade, c'est pourquoi le test au HMG (Hormones Gonadotropes extraites d'urines de femmes ménopausées à effet FSH) mis au point par le Docteur Y. SALAMON et B. MILLET dans le service de Monsieur le Professeur NETTER, apporte un argument supplémentaire et décisif, tant du point de vue diagnostique, que pronostic chez ces femmes.

En effet, dans tous les cas où les gonades contiennent des follicules, la stimulation supra-physiologique des ovaires entraîne de leur part une sécrétion oestrogénique, facilement reconnue sur l'apparition d'une glaire cervicale, de cellules superficielles vaginales, de phénolstéroïdes dans les urines. Ce test explore la totalité de la gonade, contrairement à la biopsie qui elle, est localisée.

Ces trois observations sont caractéristiques en ce sens qu'elles se présentent cliniquement comme des ménopauses précoces, avec une élévation des gonadotrophines urinaires totales élevées, seul signe qui oriente vers l'origine basse de l'aménorrhée, le caryotype étant normal, seule la coelioscopie visualisant la gonade et la biopsie ne retrouvant pas de follicule ou en nombre très réduit, permet de porter le diagnostic de dysgénésie de la gonade.

L'observation MAI... n° 35 nous montre un état gonadique particulier avec d'un côté un ovaire de type dysgénétique, de l'autre, un ovaire de type ménopausique

L'étude des dysgénésies gonadiques avec menstruations, nous amène à poser le problème des frontières qui existent, entre celles-ci et les ménopauses précoces d'une part et certaines formes sévères de syndrome de STEIN qui confinent à l'aménorrhée primaire.

Certaines observations nous permettent une approche de ce problème ; ce sont d'une part, les ménopauses précoces avec anomalies du caryotype, d'autre part certains syndrome de STEIN avec anomalie du caryotype.

Nous en rapporterons une observation :

OBSERVATION N° 36

Melle Sze/... 22 ans, taille 1,70m, morphotype longiligne.

Aucune malformation, aucun antécédent familial de ménopause précoce.
Premières règles à 14 ans, cycles réguliers pendant deux ans, puis spasmodisme et apparition de bouffées de chaleur.

A 18 ans aménorrhée complète.

GUT : > 80 US

Coelioscopie : Trompes et utérus normaux

Ovaires atrophiques, sous forme de deux lames guère plus grosses que le diamètre de la trompe. Aucun follicule visible.

Histologie : la biopsie ne ramène que du tissu fibreux.

Frottis chromatinien : 7 à 10 % de corpuscules de Barr, dont la moitié sont de petites taille

Caryotype : l'étude a porté sur 110 cellules.

Il existe une mosaïque 46,XX/46XXq-.

Dermatoglyphes :

- triradius axial en position t¹ à droite et à gauche.
- image de double boucle complexe sur les éminences hypothénar.
- présence de tourbillons sur la pulpe des doigts avec un compte élevé des crêtes.

Cette main évoque le dermatoglyphe souvent retrouvé au cours du syndrome de TURNER.

Cette observation se présente donc comme une ménopause précoce, les seuls signes pouvant orienter vers une anomalie du caryotype sont l'étude des dermatoglyphes, et le frottis chromatinien.

On connaît dans la littérature, les observations de ménopauses précoces avec anomalie du caryotype :

BARAMKI en rapporte un cas 45,X/46XX; MONARDO, un cas 45,X; Patricia JACOBS un cas 47XXX.

L'origine génétique des ménopauses précoces, semble donc un fait peu discutable en présence d'une anomalie des gonosomes, le problème est plus difficile lorsque le caryotype est normal, le seul élément en faveur de l'origine génétique du trouble est alors l'aspect même de la gonade.

Une étude de Monsieur NETTER et Madame SEBAOUM sur 16 cas de ménopauses précoces avec étude clinique, anatomique et cytogénétique montre bien, en effet, les différences anatomiques existant entre l'ovaire ménopausique banal, ovaire petit, contenant peu de follicules plus ou moins atritiques, ou en étant totalement dépourvu, mais sa forme dans l'espace étant celle d'un ovaire normal, sa surface étant irrégulière et parcourue de sillons, et l'ovaire dysgénétique, qui suivant les cas se présente sous son aspect typique de bandelettes bilatérales, avec une vascularisation dent de peigne, ou sous forme d'une gonade pous petite que la normale mais dont la forme dans l'espace est différente de celle d'un ovaire normal, allongée, plate ou étroite, en amande, en noyau de datte.

De ces cas de ménopauses précoces avec anomalies du caryotype, on peut rapprocher certains syndrômes de STEIN avec anomalie du caryotype. 4 observations ont été publiées par Monsieur NETTER, dont les caryotypes sont les suivants : 45X/47XXX ; 46XX/46XXp- ; 45X/46XY/46XXp- ; 46XX/47XXX/45X ;

Ces cas sont à vrai dire exceptionnels, mais très intéressants car ils semblent montrer qu'il existe une filiation entre le STEIN vrai d'une part, et les dysgénésies ovariennes, d'autre part. Il semble, par ailleurs, que ces cas soient à l'étranger classés parmi les dysgénésies gonadiques, excluant ainsi tout geste thérapeutique, alors que ces malades ont toutes ovulé après résection cunéiforme deux d'entre elles ayant eu des enfants.

L'intérêt de ces formes "frontières" est de nous montrer, à notre avis, qu'il existe tout un éventail continu aussi bien du point de vue anatomique entre l'ovaire normal avec tout son capital folliculaire et l'ovaire dysgénétique typique du syndrome de TURNER sans aucun organite noble, que du point de vue cytogénétique entre un caryotype haplo X, une mosaïque, ou un caryotype apparemment normal 46XX, mais dont les chromozomes sont peut-être le siège d'une délétion minime, ou d'une inversion génique que nous ne pouvons encore mettre en évidence.

CONCLUSION

Notre étude a porté sur 36 observations de dysgénésie gonadique comprenant

- 18 Syndrômes de TURNER
- 1 Pseudo hermaphrodisme mâle dit Turnérien
- 15 Dysgénésies gonadiques pures
- 2 Dysgénésies gonadiques avec gonadoblastome.

① L'étude cytogénétique de ces observations se résume ainsi :

Syndrome de TURNER : 18 observations

- | | |
|---|--|
| - Sexe chromatinien négatif :
• 8 observations | - Sexe chromatinien positif :
• 10 observations |
|---|--|

- 4 caryotypes étudiés :

 • 4 observations 45X

- 9 caryotypes étudiés :

• 4 observations • 1 observation • 1 observation • 1 observation • 2 observations	<table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <tr><td style="padding: 2px;">45,X/46XX</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">45,X/46,XXq-</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">45,X/46isoX</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">46 XisoX</td></tr> <tr><td style="padding: 2px;">46XX</td></tr> </table>	45,X/46XX	45,X/46,XXq-	45,X/46isoX	46 XisoX	46XX
45,X/46XX						
45,X/46,XXq-						
45,X/46isoX						
46 XisoX						
46XX						

Dysgénésies gonadiques pures : 17 observations

- | | |
|---|--|
| - Sexe chromatinien négatif :
• 7 observations | - Sexe chromatinien positif :
• 11 observations |
|---|--|

- 7 caryotypes étudiés :

 • 5 observations 46,XY
 • 1 observation 45,X/46XY

- 11 caryotypes étudiés :

 • 9 observations 46,XX
 • 1 observation 46,XXq-
 • 1 observation 46,XX/46XXq-

Un pseudohermaphrodisme mâle dit Turnérien 45,X/46XY.

② Corrélations cytogénétiques et anatomocliniques :

- Nous avons vu au cours de notre étude de nos observations de syndrome de TURNER, qu'il était impossible cliniquement de faire une différence entre les observations haplo X, et les mosaïques ; de même un caryotype normal 46XX, peut s'accompagner des malformations caractéristiques du syndrome de TURNER, c'est pourquoi, il ne nous apparaît pas légitime de réserver le nom de syndrome de TURNER) une entité comprenant un caryotype haplo X. De même, il nous est apparu que ni le signe de KOSOWICZ, ni la palmature du cou, n'étaient caractéristiques du caryotype haplo X.
- Notre série de 17 observations de dysgénésies gonadiques pures, nous a montré qu'à un caryotype donné, ne correspondait pas toujours un état de différenciation gonadique bien déterminé.

- sur 5 observations 46XY, nous avons vu qu'il existait 3 dysgénésies gonadiques pures typiques, mais aussi 1 gonadoblastome que nous définissons comme une forme particulière de dysgénésie de la gonade, avec persistance d'éléments progonadiques, mais aussi une observation caractérisée par la présence d'un testicule dysgénétique non fonctionnel.
- Parmi nos 2 observations 45X/46XY, nous avons vu qu'il existait, d'une part, une dysgénésie gonadique pure typique et une observation que nous désignons sous le vocable de pseudohermaphrodisme mâle dit Turnérien "LAMBERT-NETTER".
- Parmi les dysgénésies gonadiques pures à caryotypes normaux enfin, nous avons vu qu'il existait toute une série de gradation entre l'ovaire typique en bandelette et des ovaires ayant contenu des follicules, comme le prouvent les observations avec menstruations, et les ménopauses précoces avec anomalies du caryotype.

③ Ce travail nous a mène à tirer deux conclusions : l'une sur le plan du diagnostic clinique des dysgénésies gonadiques, l'autre sur un plan physiopathologique.

- a) Il faut insister sur le rôle considérable de l'élévation des gonadotrophines urinaires totales pour orienter le diagnostic vers l'origine gonadique de l'aménorrhée ; la confirmation du diagnostic nécessite la pratique de la recherche du sexe chromatinien, et du caryotype. Si le caryotype est anormal, il confirmera l'origine dysgénétique de l'aménorrhée, la coelioscopie apportant alors une confirmation de plus au diagnostic, si le caryotype s'avère normal, seule alors la coelioscopie, révélant l'aspect de l'ovaire, reconnaîtra l'origine dysgénétique, essentiellement sur sa configuration spatiale et sa vascularisation particulière. Mais nous savons que la biopsie peut pêcher par défaut et le test aux gonadotrophines humaines extraites d'urine de femmes ménopausées (HMG) semble être l'avenir en ce domaine.

- b) Le fait que certaines gonades dysgénétiques contiennent des follicules ovariens , parfois même au sein de gonade haplo X, pose le problème irrésolu de la différenciation gonadique du sexe.

Les observations de SINGH et CARR montrant qu'il existe chez certains embryons haplo X des gonades normales avec des follicules ovariens, alors qu'à la naissance, ces gonades sont devenues filamenteuses, ne peuvent s'expliquer que par un phénomène régressif au sein de cette gonade. Si ce phénomène est complet, on obtient un syndrome de TURNER typique, sinon, quelques ovocytes persistent jusqu'à l'âge adulte et expliquent les formes avec menstruation.

On se trouve alors devant une dysgénésie gonadique à révélation tardive après un nombre variable d'ovulations qui dans les observations que nous avons décrites allaient de 3 ovulations spontannées à cinq ans d'ovulations régulières.

Ces faits montrent qu'il existe tous les intermédiaires entre l' ovaire turnérien typique, ne contenant aucun follicule, l'ovaire de certains syndrômes de STEIN avec anomalies du caryotype, l'ovaire de certaines ménopauses précoces, et l'ovaire normal.

o

o

o

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADJIMAN M. -
Contribution à l'étude des ménopauses précoces
... Thèse PARIS 1966
- 2 - ALEXANDER D., - S. FERGUSON SMITH M.A. -
Cromosomal studies in some variants of male pseudo-hermaphroditism.
... *Pédiatrics*, 28 : 758, 1961
- 3 - ALMQVIST S., LINDSTEN J., LINDVALL N. -
Linear growth, sulphation factor activity and chromosome constitution in 22 subjects with Turner's syndrome.
... *Acta Endoc.*, 42 : 168, 1963
- 4 - AMAROSE A. et COLL -
Congenital rudimentary gonadal syndrome (X0/XXY cytogénétique and hormonal study
Obstet. Gynec., 1966, 2715, 673.
- 5 - ARCHIBALD R.M. FINBY N., DE VITO F., -
Endocrine significance of short metacarpals.
... *J. Clin. Endocr.*, 19 : 1312, 1959.
- 6 - ARMANDARES S., BUENTELLO L., SANCHEZ J., ORTIZ M. -
X0/XX/XXX mosaicism without Turner stigmata.
... *Lancet*, II : 840, 1967.
- 7 - ATKINS L., ENGEL E., -
Absence of the Y chromosome in a human intersex with an intraabdominal testis.
... *Lancet* II, 20, 1962.
- 8 - AUBERT L., LAROCHE C., CAQUET R., SIZONENKO P., THEZET R. -
Dysgénésie gonadique pure à taille normale. Anomalies squelettiques et mosaïcisme X0/XX.
... *Presse Méd.*, 74 : 50, 1966.
- 9 - AUBERT L., -
Syndrome de Turner avec test de BARR positif et sexe génétique féminin normal.
... *Ann. Endoc.* 23 : 225, 1962

10 - BAHNER F. -

Fertile female with XO sex chromosome.

... Lancet II : 100, 1960

11 - BAIN A.-D. GAULD J.-K. -

Multiple congenital abnormalities associated with ring chromosome.

... Lancet II : 304, 1963

12 - BARR M.-L., BERTRAM E.-G. -

A morphological distinction between neurones of the male and female and the behaviour of the nucleolar satellites during accelerated nucleoprotein synthesis.

... Nature, 163 : 676, 1949.

13 - BARR M.-L. CARR D.H. -

Sex chromatin, sex chromosomes and sex anomalies.

... Canad. Med. Ass. J., 83 : 979, 1960.

14 - BARTON D.-E. DAVID F.-N. -

The analysis of chromosome patterns in normal cells.

... Ann. Genet. 25 : 323, 1962

15 - BECKER K.-L. ALBERT A. -

Ovarian dysgenesis with sexual development and menstruation

... Proceed. Staf. Meet. Mayo. Clinic. 38 : 367, 1964

16 - BERGADA C., CLEVELAND W.-W. JONES H.-W., WILKINGS L. -

Gonadal histology in patients with male pseudo-hermaphroditism and atypical gonadal dysgenesis ; relation to theories of sex differentiation.

... Acta. Endocr., 40 : 493, 1962.

17 - BLISSMA J.-B, JAMES J., DRUKKER W. -

Triple mosaicism of the sex chromosome in a phenotypical female.

... Acta Endocr. 46 : 336, 1964

18 - BHOSE L.N. CHAUDHURI A., CHAUDHURI R.-D., MUKHERJEE G., SENGUPTA B. -

Pure gonadal dysgenesis with a normal female sex chromosome complement.

... Ann. Genet. 10 : 131, 1967.

- 19 - BISHOP A.-M. BLANCK C.-E., SIMPSON K., DEWHURST C.
An X0/X ring X chromosome mosaicism in an individual
with normal secondary sexual development.
... J. Med. Genet. 3 : 129, 1966.
- 20 - BITAN A., DE GROUCHY J., JOLLY G., BACH Ch. -
Dysgénésie gonadique mixte - ou différenciation gonadique
asymétrique -.
... Ann. Pédiat. 6 : 344, 1968.
- 21 - BLOISE W., DE ASSIS L.-M. BOTTURA C., FERRARI I. -
Gonadal dysgénésis with male phenotype and X0 chromosomal
constitution.
... Lancet, II : 1059, 1960.
- 22 - BOCZKOWSKI K., TETER J., PHILIP J. -
A case of pure gonadal dysgenesis without semineferous
tubules in a patient with 46 XY caryotype.
... Endocr. polsk. 15 : 485, 1964.
- 23 - BOCZKOWSKI K., TETER J. -
Clinical, histological and cytogenetic observations in pure
gonadal dysgenesis.
... Acta Endocr. 51 : 497, 1966.
- 24 - BOTTURA C., FERRARI I. -
Male pseudo-hermaphrodite with X0 chromosomal constitution
bone marrow.
... Lancet, II : 1100, 1962.
- 25 - BOUE J.G., BOUE A., LAZAR P. -
Les aberrations chromosomiques dans les avortements.
... Ann. Genet. 10 : 179, 1967.
- 26 - BROGGER A., STRAND A. -
A contribution to the study of the so called pure gonadal dysge-
nesis.
... Acta Endocr. 48 : 490, 1965.
- 27 - BUTLER L.-J. FRANCE N.-JACOBY N.-M.-
An infant with multiple congenital anomalies and a ring
chromosome in group C (X.6.12).
... J. Med. Genet. 4 : 295, 1967.

- 28 - CARR D.-H., MORISHIMA A., BARR M.-L., GRUMBACH M.-M., LUERS T., BOSCHMANN H.-X. -
An X0/XX/XXX mosaicism in relationship to gonadal dysgenesis in females.
... J. Clin. Endocr. 22 : 671, 1962.
- 29 - CARR D.-H. -
Chromosome studies in abortuses and stillborn infants.
... Lancet II : 603, 1963.
- 30 - CARR D.-H. -
Chromosome studies in spontaneous abortions.
... Obstet. Gynec. 26 : 398, 1965.
- 31 - CHAPELLE (De la) A. -
Cytogenetical and clinical observations in female gonadal dysgenesis.
... Acta endocr., 40 : suppl. 65, 1963.
- 32 - CHAPELLE (de la) A., HORTLING M. -
X0/XY mosaicism.
... Lancet, II : 783, 1962.
- 33 - CHICAGO Conference.
Standardization in human cytogenetics. Birth Defects. Original Article series.
... The National Foundation. II : 2, 1966.
- 34 - CONEN P.-E., GLASS I.M. -
45 X0 Turner's syndrome in the new born
Report of two cases
... J. CLIN Endoc. 1963, 23, p 1/10
- 35 - CONEN P.E., BAILEY J.D., ALLEMANG W.-H., THOMPSON D.-W., EZRIN C. -
A probable partial deletion of the Y chromosome in an intersex patient.
... Lancet, II : 294, 1961.
- 36 - CONEN P.E., ERKMAN B. -
The new chromosome mosaic : X0/XX, XX/XXd and a further X0/XY mosaic.
... Lancet II : 1276, 1963.
- 37 - CLAVERT -
Embryologie des organes génitaux féminins.
... E M C 1967.

- 38 - COURT BROWN W.-M., HARNDEN D.-G. JACOBS P.-A., MACLEAN N. MANTLE D.-J.
Abnormalities of the sex chromosome complement in man.
Medical research council. Special report series.
n° 305 London, 1964.
- 39 - CRAIG A., SCHTEINGART D.- SHAW M. -
Gonadal dysgenesis with XO/XX mosaicism and positive
sex chromatin pattern.
... J. Clin. Endocr. 23 : 752, 1963.
- 40 - DAY R.-W. WRIGHT S. -
Thyroid autoantibodies and sex chromosome abnormalities.
... Lancet, 1 : 667, 1964.
- 41 - DECOURT J. LOUCHARD J., MICHARD J.P., DOUMIC J.-M. -
Dysgénésie gonadique avec aplasie génitale. Morphologie
eunuchoté chez un sujet apparemment féminin mais de sexe
génétique mâle.
... Ann. Endocr. 17 : 60, 1956.
- 42 - DECOURT J., MICHARD J.P., DELZANT G. -
Syndrome de Turner avec caryotype féminin normal;
... Rev. Franç. Endocr. Clin. 1 : 321, 1960.
- 43 - DECOURT J., MICHARD J.-P., LEJEUNE J., PETROVER M. -
Syndrome de Turner haplo X chez 2 jumelles monozygotes.
... Ann. Endocr. 25 : 438, 1964.
- 44 - DEMINATTI M., MAILLARD E., FOSSATI P., BULTEEL M.-F. -
A propos d'un cas de chromosomes X en anneau.
... Ann. Genet. 11 : 33, 1968.
- 45 - DENVER Conférence -
A peoposed standard system of nomenclature of human mitotic
chromosomes.
... Ann. Hum. Genet. 24 : 319, 1960.
- 46 - DEWHURST C.-J. PAINE C.-A., BLANCK C.-E. -
An XY female with absent gonads and vestigial pelvic
organs.
J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth., 70 : 675, 1963.
- 47 - DOMINGUEZ C.-J., GREENBLATT R.-B. -
Dysgerminoma of the ovary in a patient with Turner's syndrome.
... Amer. J. Obst. Gynec. 83 : 674, 1962.

- 48 - ENGEL E., FORBES A.-P. -
An anormal metacentric - medium - sized chromosome in a woman with primary gonadal failure.
... Lancet, II : 1104, 1961.
- 49 - ENGEL E., FORBES A.-P. -
Cytogenetic and clinical findings in 48 patients with congenitally defective or absent ovaries.
... Medicine, 44 : 135, 1965.
- 50 - EYRAUD M.-Th. -
Les dysgénésies gonadiques avec gonocytes : Etude anatomoclinique et cytogénétique.
... Thèse. Lyon 1967.
- 51 - FEDERMAN D.-D. DAVIDOFF F.-M. OUELETTE E.-
Presumption Y/D translocation in mixed gonadal dysgenesis.
... J. Med. Genet. 4 : 36, 1967.
- 52 - FERGUSON-SMITH M.-A., ALEXANDER D.-S. BOWEN P., GOODMAN R.-M., KAUFMARIN R., JONES H.-W., HELLER R.-M. -
Clinical and cytogenetical studies in female gonadal dysgenesis and their bearing on the cause of Turner's syndrome.
... Cytogenetics, 3 : 355, 1964.
- 53 - FERGUSON-SMITH M.-A. - Karyotype-phenotype co-relations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformation
... J. Med. Genet. 2 : 144, 1965.
- 54 - FERRIER P., SHEPARD T.-H., GARTLER S., BURT B. -
Chromatine positive gonadal dysgenesis and mosaicism.
... Lancet I : 1170, 1961.
- 55 - FERRIER P., GARTLER S., WAXMAN S.-H., SHEPARD T.-H. -
Abnormal sex development with sex chromosomes mosaicism.
... Pediatrics : 29 : 703, 1962.
- 56 - FERRIER P., BAMATTER F., KLEIN D. -
Muscular dystrophy (Duchenne) in a girl with Turner's syndrome
... J. Med. Genet. 2 : 38, 1965.
- 57 - FERRIER P., FERRIER S. -
Turner's phenotype in the male.
... Pediatrics 40 : 575, 1967.

58 - FEVRIER P. -

Cytogénétique de la différenciation sexuelle chez l'homme
J. de Génét. Hum. 1965, 14, 1, 1.

59 - FILIPSSON R., LINDSTEN J., ALMQVIST S. -

Time of eruption of permanent teeth., cephalometric and
tooth measurment and sulphation activity in 45 patients
with Turner"s syndrome and differents types of chromosome
aberrations.

... Acta. Endocr. 48 : 91, 1965.

60 - FISHER G.-W. -

Ring chromosome mosaïcism in a sexually subnormal child
with multiple congenital malformations.

... J. Ment. Def. Res. 9 : 39, 1965.

61 - FORBES A. P. -

Finger prints and palm prints (dermatoglyphics) and Palmar
flexion cheases in gonadal dysgenesis, pseudohermaphrodism
and Klinfefellertern"s syndrome.

... New. Engl. J. Med. 1964, 270, 1268.

62 - FORD C.-E., JONES K.-W., POLANI P.-E., DE ALMEIDA J.-C.,
BRIGGS J.-M. -

A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis.
(Turner's syndrome).

... Lancet I : 711, 1959.

63 - FORD C.E., -

Human cytogenetics : its present and future possibilities.

... Amer. J. Hup. Genet. 12 : 104, 1960.

64 - FRACCARO M., GEMZELL C.-A., LINDSTEN J. -

Plasma level of growth hormone and chromosome complement
in four patients with gonadal dysgenesis.

... Acta Endocr. 34 : 496, 1960.

65 - FRACCARO M., IKKOS O., LINDSTEN K., LUFT R., KAIJSER K. -

A new type of chromosome abnormality in gonadal dysgenesis.

... Lancet. II : 1144, 1960.

66 - FRACCARO M., LINDSTEN J., KLINGER H., TIEPOLO L., BERGSTRAND
M.-W., CRANSTON W.-J. -

Triple mosaïcism in a woman with clinical evidence of mascu-
linisation.

... Lancet. I : 1379, 1962.

- 67 - FRACCARO M., LINDSTEN J., KLINGER H., TIEPLO L., BERGSTRAND C., HERRIN K., LIVADITIS A., PEHRSON M., TILLINGER K. -
Cytogenetical and clinical investigations in four subjects with anomalies of sexual development.
... Ann. Hum. Genet. 29 : 281, 1966.
- 68 - GARTLER S.-M., SPARKES R.-S. -
The Lyon-Beutler hypothesis and isochromosome X patients with the Turner's syndrome.
... Lancet. II : 411, 1963.
- 69 - GENEST P., LECLERC R., AUGER C. -
Ring chromosome and partial translocation in the same cell.
... Lancet, I : 1426, 1963.
- 70 - GIRAUD P., ORSINI A., GIRAUD F., HARTING-TREILLARD M. -
Syndrome de Turner avec caryotype X0/XX.
... Arch. Franc. Péd. 21 : 362, 1964.
- 71 - GRAHAM T.-S. GREENBLATT R.B., BYRD J.-R. -
Gonadal dysgenesis with an XY chromosomal constitution.
... Obst. Gynec. 24 : 701, 1964.
- 72 - GREENBLATT R.-B. CARMONA N., HIGDON L. -
Gonadal dysgenesis with androgenic manifestations in the tall ennuchoïd female.
... J. Clin. Endocr. 16 : 235, 1956.
- 73 - GREENBLATT R.-B., DOMINGUEZ H., MAHESH K.-B., DEMOS R. -
Gonadal dysgenesis intersex with X0/XY mosaicism.
... J. Amer. Med. Ass., 188 : 221, 1964.
- 74 - GREENBLATT R.-B., BYRD J.-R., Mc DONOUGH P.-G., MAHESH V.-B. -
The spectrum of gonadal dysgenesis.
... Amer. J. Obst. Gynec. 98 : 151, 1967.
- 75 - GROUCHY (de) J., LAMY M., FREZAL J., RIBIER J. -
X0/XY mosaic in Turner syndrom. Two further cases.
... Lancet, I : 1369, 1961.
- 76 - GROUCHY (de) J., BLONDET P., ROYER P., VERMEIL G., LAMY M. -
Syndrome de Turner et caryotype à 47 chromosomes.
... Ann. Genet. 6 : 25, 1963.

- 77 - GROUCHY (de) J., KLOTZ H.-P., MASSIN J.-P., CHIMENES H., NATHAN-KHAN J. -
Un nouveau cas de mosaïque X0/XX dans un syndrome de TURNER.
... Ann. Pédiat. 39 : 769, 1963.
- 78 - GROUCHY (de) J., ROUBIN M., PASSAGE E. -
Micro-technique pour l'étude des chromosomes humains à partir d'une culture de leucocytes sanguins.
... Ann. Gent. 7 : 45, 1964.
- 79 - GROUCHY (de) J., LASSERRE L., HARRAUD R., DE SOZA P., BROUSTET A. -
Mosaïque X0/XY dans un cas de dysgénésie gonadique mixte.
... Ann. Genet. 9 : 127, 1966.
- 80 - GROUCHY (de) J., JOB J.-C. -
Syndrome de Turner avec caryotype. XY.
... Ann. Genet. 8 : 95, 1965.
- 81 - GROUCHY (de) J., MALLET R., JOSSO N., BITAN A., NEZELOF C. -
Pure gonadal dysgenesis. Report of a case.
... Amer. J. Dis. Child. 110 : 203, 1965.
- 82 - GRUMBACH M.-M., MORISHIMA A. -
An XXX/XX/X0 sex chromosome constitution in gonadal dysgenesis and other examples of sex chromosome mosaicism in man.
... Amer. J. Dis. Child. 102 : 691, 1961.
- 83 - GRUMBACH M.-M., MOROSCHIMA A. -
Sex chromatin and the sex chromosomes ; on the origin of sex chromatin from a single X chromosome.
... Acta Cytologica. 6 : 46, 1962.
- 84 - GRUMBACH M.-M., MORISHIMA A. -
X chromosome abnormalities in gonadal dysgenesis : D.N.A. replication of structurally abnormal X chromosomes ; relation to thyroid disease.
... J. Pediat., 65 : 1087, 1964.
- 85 - GUINET P., GROUCHY (de) J., TOURNIAIRE J., ZECH P., HOCHMANN J. -
Une observation de différenciation gonadique asymétrique.
... Rev. Lyon. Méd. 14 : 791, 1965.
- 86 - GUINET P., LAURENT C., TOURNIAIRE J. -
Le syndrome de Turner X0/XX.
Actual. Endocr. L'Expansion Edit. p. 47, 1965.

- 87 - GUINET P. -
Les dysgénésies gonadiques in ; E.M.C. Glandes endocrines,
10 033, A 10, 1966.
- 88 - GUINET P., PUTELAT R., LAURENT C., TOURNIAIRE J., NIVELON A.,
EYRAUD M.-T. -
Une observation de dysgénésie gonadique avec gonocytome,
Caryotype XY.
... Ann. Endocr, 28 : 375, 1968.
- 89 - HADDAD H.-M., WILKINS L. -
Gonital anomalies associated with gonadal aplasia.
... Review of 55 cases. Pediatrics, 23 : 885, 1959.
- 90 - HALL B., KALLEN B. -
Chromosomes studies in abortuses and stillborn infants.
... Lancet, 1 : 110, 1964.
- 91 - HAMERTON J., JAGIELLO G.-M., KIRMAN B. -
Sex chromosome abnormality in a population of mentally
defective children.
... Brit. Med. J., 1 : 220, 1962.
- 92 - HARNDEN D.-G., STEWARD J.-S. -
The chromosomes in a case of pure gonadal dysgenesis.
... Brit. Med. J., 11 : 1285, 1959.
- 93 - HARNDEN D.-G., COURT BROWN W.-M., BOND J., MANTLE D.-J.,
CHISHOLM K.-D., GREENHILL E., MITCHELL M. -
Sex chromosomes abnormalities in new born babies.
... Lancet, 1 : 286, 1964.
- 94 - HARTOG -
Gonadal dysgenesis with an XY chromosome pattern.
... Proc. Roy. Soc. Med., 56 : 353, 1963.
- 95 - HAYWARD M.-D., CAMERON A.-H. -
Triple mosaicism of the sex chromosome in Turner's syndrome
and Hirschprung's disease.
... Lancet 11 : 623, 1961.
- 96 - HIGIER J., GRENIOWSKI L., BARANSKA W., TETER J.
Un cas de dysgénésie gonadique pure avec le caryotype 46XX.
... Grenoble Médico-Chirurgical, 455, 1967.

- 97 - HOFFENBERG R., JACKSON W.-P. -
Gonadal dysgenesis in normal looking females.
... Brit. Med. J., 1 : 1281, 1957.
- 98 - HOLT S., LINDSTEN J. -
Dermatoglyphic anomalies in Turner's syndrome.
... Ann. Hum. Genet., 28 : 87, 1964.
- 99 - HUSTINX T.-W., STOELINGA G.-B. -
A ring X chromosome in part of the somatic cells of a patient
with some characteristics of the Turner syndrome.
... Genetica, 35 : 1, 1964.
- 100 - IONESCO B., VASILIU V., SIMIONESCO N., STRIHAN P., CIORVINACHE
M., MAXIMILIAN C., MILCOU S. -
Dysgenesie gonadale au caryotype X0/XX/XXX
... Rev. Franç. End. Clin. 7 : 327, 1966.
- 101 - JACKSON W.-P., HOFFMAN M., MAKDA H. -
The 45 X0/46XY mosaic intersex syndrome.
... J. Med. Genet. 3 : 23, 1966.
- 102 - JACOBS P., HARNDEN D., COURT BROWN W., GOLDSTEIN L.,
CLOSE H.-G., Mc GREGOR T., Mc LEAN N., STRONG J.-A. -
Abnormalities involving the X chromosome in women.
... Lancet, 1 : 1213, 1960.
- 103 - JACOBS P., HARNDEN D., BUCKTON K., COURT BROWN W.,
KING M., Mc BRIDE J., Mc GREGOR T., Mc LEAN N. -
Cytogenetic studies in primary amenorrhea.
... Lancet, 1 : 1183, 1961.
- 104 - JACOBS P., ROSS A. -
Structural abnormalities of the Y chromosome in man.
... Nature, 210 : 352, 1966.
- 105 - JAGIELLO G.-M., KAMINETSKY H., RICKS Ph., RYAN R.-J. -
Primary amenorrhea. A cytogenetic and endocrinologic
study of 18 cases.
J. Amer. Med. Ass., 198 : 30, 1966.
- 106 - JEUNE M., DE PERETTI E., MOLLARD P., HERMIER M., LAURENT C.,
COUETTE Y. -
Différenciation testiculaire unilatérale.
... Pédiatrie, 21 : 66, 1966.

- 107 - JOB. J.-C., GROUCHY (de) J., CUKIER J. -
Pseudohermaphrodisme mâle asymétrique et mosaïque X0/XY.
... Rev. Franc. Et. Clin. Biol. 8 : 379, 1963,.
- 108 - JOB. J.-C., CANLORBE P., GROUCHY (de) J., CENDRON J.,
ROSSIER A. -
Mosaïques cellulaires X0/XY.
Arch. Franc. Pédiatr. 23 : 297, 1966.
- 109 - JONES H.-W., FERGUSON-SMITH M.-A., HELLER R.-M. -
The pathology and cytogenetics of gonadal dysgenesis.
... Amer. J. Obst. Gynec., 87 : 578, 1965.
- 110 - JOSSO N., GROUCHY (de) J., FREZAL J., LAMY M. -
Syndrome de Turner Familial : Etude de 2 familles avec caryotype
X0/XX.
... Sem. Hôp. Paris (Ann. Pédiatr.), 39 : 775, 1963.
- 111 - JOSSO N. -
La dysgénésie gonadique mixte.
... Ann. Génét., 9 : 3, 1966.
- 112 - JOSSO N., GROUCHY (de) J., NEZELOF Ch., FREZAL J., JAMMET M.,
LAMY M. -
Mixed gonadal dysgenesis.
... Amer. J. Dis. Child., 112 : 531, 1966.
- 113 - KLEVITT H.-D., MELLMAN W., EBERLEIN W.-R. -
Triple mosaicism with an isochromosome derived from a par-
tially deleted Y in a male pseudohermaphrodite.
... Pediatrics. 32 : 56, 1963.
- 114 - KLOTZ H.-P.
Le syndrome "ovaires non fonctionnels" in : Hypoplasie et
malformations de l'appareil génital interne de la femme.
... Masson Edt. Paris, p. 133. 1964.
- 115 - KLOTZ H.-P., NATHAN-KHAN L., JORCIN M., BERARD M.,
GROUCHY (de) J.
Un cas d'agénésie gonadique pure à phénotype féminin et
caryotype XY.
... Ann. Endocr. 26 : 572, 1965.
- 116 - KOSOWICZ J. -
Changes in the medial tibial condyle. A common finding in
Turner's syndrome.
... Acta Endocr. 34 : 321, 1959.

- 117 - KROUTSCHOV G., BERLIN E.-A. -
Cytological investigations on cultures of normal human blood.
... J. Genet. 31 : 243, 1935.
- 118 - LAMBERT A., NETTER A. -
Pseudohermaphrodisme mâle turnérien.
... Sem. Hôp. Paris, 38 : 1699, 1962.
- 119 - LAMY M., GROUCHY (de) J., NEZELOF C., MUSSET R., BELAISCH J. -
Dysgénésie gonadique. Phénotype féminin. Caryotype XY.
... Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 8 : 264, 1963.
- 120 - LAMY M., JOSSO N., GROUCHY (de) J., BITAN A. -
Anomalies des gonosomes. Maladies humaines par aberration chromosomique. L'Expansion Edit. 3 p. 143, 1945.
- 121 - LAROCHE CI. AUBERT L., DETOLLE P., ARMAND P., PATTE D. -
Les dysgénésies ovariennes isolées avec taille normale.
... Ann. Endocr., 25 : 1, 1964.
- 122 - LASZLO J., GYORY G., SZILAGYI G. -
Gonadal hypoplasia associated with ring chromosomes.
Report of two cases.
... Obstet. Gynec., 31 : 157, 1968.
- 123 - LEJEUNE J., LAFOURCADE J., BERGER R., CRUVEILLER J., RETHORE M.-O., DUTRILLAUX B., ABONYI D., JEROME H.
Le phénotype (Dr) Etude de 3 cas de chromosomes D en anneau.
... Ann. Genet., 11 : 79, 1968.
- 124 - LEMLI L., SMITH D. -
The XO syndrome : A study of the differentiated phenotype in 25 patients.
... J. Pediat., 63 : 577, 1963.
- 125 - LINDSTEN J., TILLINGER K.-G. -
Self perpetuating ring chromosome in a patient with gonadal dysgenesis.
... Lancet, 1 : 593, 1962.
- 126 - LINDSTEN J. -
The nature and origine of X chromosome aberrations in Turner's syndrome.
... Almqvist et Wiksell. Edit. Stockholm, 1963.

- 127 - LINDSTEN J., BOWEN P., LEE C.-S., MAC KUSICK A., POLANI P.-E., WINGATE M., EDWARDS J.-M., HAMPER J., TIPPET P., SANGER R., RACE R. -
Source of the X in the X0 females : the evidence of Xg.
... Lancet, I : 558, 1963.
- 128 - LINDSTEN J., FRACCARO M., IKKOS D., KAIJSER K., KLINGER H.P., LUFT R. -
Presumptive iso-chromosome for the long arm of X in man.
Analysis of five families.
... Ann. Hum. Genet., 26 : 383, 1963.
- 129 - LINDSTEN J., FRACCARO M., POLANI P., HAMERTON J., SANGER R., RACE R. -
Evidence that the Xg blood group genes are on the short arm of the X chromosome.
... Nature, 197 : 648, 1963.
- 130 - LINDSTEN J., FRACCARO M., IKKOS D., KAIJSER K., KLINGER H.-P., LUFT R. -
Presumptive iso-chromosomes for the long arm of X in man.
Analysis of five families.
... Ann. Hum. Genet. 26 : 383, 1963.
- 131 - LONDON Conference on the Normal Human Karyotype.
... Cytogenetics, 2 : 264, 1963.
- 132 - LONDON D.-R., KEMP N.-H., ELLIS J.-R., MITTWOCH V. -
Turner's syndrome with secondary amenorrhea and sex chromosome mosaicism.
... Acta. Endocr. 46 : 341, 1964.
- 133 - LYON M.-F. -
Lyonisation of the X chromosome.
... Lancet, II : 1120, 1963.
- 134 - LYON M.-F. - Attempts to test the inactive X theory of dosage compensation in mammals.
... Genet. Rev., 4 : 93, 1963.
- 135 - MACLEAN N. -
The drumsticks of polymorphonuclear leucocytes in sex chromosome abnormalities.
... Lancet, I : 1154, 1962.
- 136 - MALLET R., RIBIERE M., GROUCHY (de) J., BITAN A. -
Dysgenésie gonadique pure.
... Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris, 116 : 1233, 1965.

137 - MILLET D. -

Utilisation diagnostique et thérapeutique des gonadotrophines extraites d'urines de femmes ménopausées associées aux gonadotrophines chorioniques.
... Thèse, Paris, 1967.

138 - MILET R.-G., PLUNKETT E.-R., CARR D.-H. -

Gonadal dysgenesis with XX isochromosome constitution and abnormal thyroid patterns.
... Acta. Endocr. 54 : 609, 1967.

139 - MONARDO A. -

Gonadal dysgenesis in a woman after 17 years of regular menses.
... Amer. J. Obst. Gynec., 91 : 106, 1965.

140 - MOORE K.-L., GRAMAM M.-A., BARR M.-L. -

The detection of chromosome sex in hermaphrodites from a skin biopsy.
... Surg. Gyn. Obst, 93 : 641, 1953.

141 - MULLER H.-J.

Evidence of the precision of genetic adaptation. C.C. Thomas Springfield-Harvey lecture ser. (13), 165 : 1947, 1948.

142 - MULLER P., LEVY G., VANDERVELLEN R., KELLER B. -

Hypoplasie ovarienne majeure avec aménorrhée primaire et son traitement par les gonadotrophines humaines HMG.
... Ann. Endocr., 28 : 495, 1967.

143 - MULLER P., DELLENBACH P. -

Malformations congénitales des trompes et de l'utérus. E.M.C. Gynécologie, 123 A 10, 1967.

144 - NETTER A., LAMBERT A., LUMBROSO P., DELZANT G., TREVoux B., GROUCHY (de) J., LAMY M. -

Dysgénésie gonadique avec caryotype XY.
... Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. 76 : 275, 1960.

145 - NETTER A. -

Maladie de Stein-Leventhal.
... Cahier Coll. Méd. Hôp. Paris, 5 : 451, 1960.

146 - NETTER A., LAMBERT A. -

Les anomalies du caryotype sexuel en gynécologie. In "Hypoplasie et malformations de l'appareil génital interne de la femme".
... Masson Edit., p. 15, 1964.

- 147- NETTER A., MUSSET R., YANNOTTI S., GASTON-CARRERE,
SALOMON Y. -
Syndrome de Stein-Leventhal. Etude sur l'étiologie,
la pathogénie et le traitement.
... Rev. Franç. Gynec. Obstetr. 11 : 671, 1963.
- 148 - NETTER A., LAMBERT A. -
Les anomalies du caryotype sexuel en gynécologie.
... XXIIes Assises Fr. de Gynécologie, Masson Ed.
Paris, 1964.
- 149 - NETTER A. -
Puberté.
... E. M. C., 36 A 10, 1966.
- 150 - NETTER A., SEBAOUN M. -
Ménopause précoce. Etude clinique, anatomique et
chromosomique de 16 cas dont deux mosaïques.
Relation avec les dysgénésies gonadiques et le syn-
drome de Stein.
... Gyn. Obstet., Paris, 66, 3 : 249, 1967.
- 151 - NETTER A., THORET Y. -
La maladie de Stein-Leventhal
Gynécologie pratique, 1 : 71, 1967.
- 152 - NETTER A., MUSSET R., PELISSIER C., MILLET D., YANEVA H.
SEBAOUN M. -
Un nouveau cas de gonadoblastome.
... Gyn. Obstet., Paris, 66, 4 : 385, 1966
- 153 - NETTER A., THORET Y., LAMBERT A. -
Aménorrhées. Certains problèmes difficiles.
... Rev. fr. Endoc. Clin., 8, 4 : 279, 1967.
- 154 - OHNO S. -
Sex chromosomes and sex linked Gens. Springer-Verlag
... Edit. New-York, 1967.
- 155 - OHNO S., KAPLAN W.-D, KINOSITA R. -
Formation of the sex chromatin by a single X chromosome
in liver cells of rattus norvegicus.
... Exp. cell. Res. 18 : 415, 1959.
- 156 - PAOLINI P., BERGER R., RETHORE M.-O, LAFOURCADE J.,
LEJEUNE J. -
Sur un cas de chromosome X en anneau.
... Ann. Gent. 9 : 78, 1966.

- 157 - PASETTO N., NUNTANINO A., FERRANTE E., VIGNETTI P. -
Dysgenésie gonadique pure avec caryotype 44 A + XY
... Gyn. et Obstet., 66 : 259, 1967
- 158 - PENNOCK C.-A., WHITEHEAD R. -
Turner's syndrome.
... Lancet II : 853, 1965.
- 159 - PHILIP J., TETER J. -
Significance of chromosomal investigation of somatic
cells to determine the genetic origin of gonadoblastoma.
... Acta. Path. Microbiol. Scand. 61 : 54, 1964.
- 160 - PIERSON M., GILGENKRANTZ S., OLIVE D., DALAUT J.-J. -
SCHAACK J.-C. -
Chromosomes sexuels dans 7 cas de dysgénésie gonadique
de type Turner.
... Arch. Franç. Pédiat. 23 : 1135, 1966.
- 161 - PIERSON M., GILGENKRANTZ S., OLIVE D. -
Anomalies de taille et de structure du chromosome Y.
... Pédiatrie, 23 : , 1966.
- 162 - POLANI P.-E., HUNTER W.-F., LENNOX B. -
Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation
of aorta.
... Lancet, II : 120, 1954.
- 163 - QUINODOZ J.-M., FERRIER P., FERRIER S., ZAHND G.,
PROD'HOM S. -
Le syndrome de Turner : à propos de 6 observations
... Helvet, Med. Acta, 31 : 1, 1964.
- 164 - RACE R., SANGER R. -
Blood groups in man. IV ed. Blackwell scientific
publications. Oxford, 1962.
- 165 - REE M. -
Ovarian dysgenesis and presumed isochromosome of the
the long arm of X.
... J. Med. Genet. 2 : 205, 1965.
- 166 - ROSS G.-T., THO J.-H.
Citée par Burgio
... J. Amer. Med. Ass. 192 : 977, 1965.
- 167 - ROSTAND B. -
Les dermatoglyphes humains, intérêt séméiologique.
Thèse Paris, 1965.

- 168 - RUSSEL A., MOSKOS A., BUTLER L., ABRAHAM J. -
Gonadal dysgenesis and its unilateral variant with
testis in monozygous twins : related to discordance
in sex chromosomal status.
- 169 - SCHLEGEL R.-J.-, NEU R.-L., CARNEIRO-LEAO J., GARDNER
L. -
XX chromosome in streak gonads.
... Lancet, 1 : 684, 1967.
- 170 - SCHOEN E.-J. - Diminished testicular fonction in male
Turner's syndrome.
... J. Clin. Endocr., 25 : 101, 1965.
- 171 - SCHUSTER J., MOTULSKY A.-G. -
A new caryotype : XX/XY/XO mosaic in true herma-
phroditism.
... Clinic. Research, 10 : 110, 1962.
- 172 - SERMENT H., LAFARGUE P., PIANA L., BOSSI G., FELCE A.,
HARTUNG M. -
Essai de classification des insuffisances ovariennes
primitives.
Rev. Franç. Endocr. Clin. 7 : 641, 1966.
- 173 - SOHVAL A.-R.
Hermaphroditism with atypical or mixed gonadal dys-
genesis.
... Amer. J. Med., 36 : 281, 1964.
- 174 - SOHVAL A.-R. -
The syndrome of pure gonadal dysgenesis.
... Amer. J. Med., 38 : 615, 1965.
- 175 - SOHVAL A.-R., MILLER O.-J., CHRISTIAKOS, A.-C.,
EPSTEIN W.-A. -
Pure gonadal dysgenesis with XO/XX mosaicism.
... J. Clin. Endocr., 24 : 811, 1964.
- 176 - SOLOMON L. -
Etal chromosome studies of testicular tissue cultures
and blood leucocytes of a male previously reported
to have no Y chromosome.
... New. Engl. J. Med., 271 : 586, 1964.
- 177 - SPARKES R., MOTULSKY A. -
Hashimoto's disease in Turner's syndrome with iso-
chromosome X.
... Lancet, 1 : 947, 1963.

- 178 - STAHL A., AUBERT L., ARROYO H., LUCIANI J.-M. -
Translocation familiale D/D. Association à un
syndrome de Turner.
... Ann. Endocr., 27 : 847, 1966.
- 179 - STANESCO V., MAXIMILIAN C., FLOREA I., CIORVINACHE M.
Trois sœurs avec dysgénésie gonadique pure et caryotype
XY.
... Ann. Endocr., 29 : 449, 1968.
- 180 - STERNBERG W.-H., BARCLAY D. -
Familial gonadal dysgenesis.
... Lancet II : 947, 1967.
- 181 - SWYER G.-I. -
Male pseudo-hermaphroditism : A hitherto undescribed
form.
... Brit. Med. J., II : 709, 1957.
- 182 - SZULMAN A.-E. -
Chromosomal aberrations in spontaneous human abortions.
... New. Engl. J. Med. 272 : 811, 1964.
- 183 - TANNER J.-M., PRADER A., HABICH H., FERGUSON-SMITH
M.-A. -
Genes on the Y chromosome influencing rate of matu-
ration in man, skeletal age studies in children with
Klinefelter's and Turner's syndromes.
... Lancet, II : 141, 1959.
- 184 - TAYLOR J.-H. -
Asynchronous duplication of chromosomes in cultured
cells of chinese hamster.
... J. Biophys. biochem. cyto., 7 : 455, 1960.
- 185 - TETER J., TARLOWSKI R. -
Tumors of the gonads in cases of gonadal dysgenesis
and male pseudo-hermaphroditism.
... Amer. J. Obst. Gynec., 79 : 321, 1960.
- 186 - TETER J. -
Les gonocytomes au cours des dysgénésies gonadiques.
Actualités endocrinologiques.
... L'Expansion Edit., P. 69, 1965.
- 187 - TETER J.
Les dysgénésies gonadiques mixtes.
Actualités endocrinologiques. L'Expansion edit. P. 13
1966.

- 188 - THIEDE H.-A., METCALFE S. -
Chromosomes and human pregnancy wastage.
... Amer. J. Obstet. Gynec., 96 : 1132, 1966.
- 189 - TJIO J.-H., LEVAN A. -
The chromosome number of man.
... Hereditas, 42 : 1, 1956.
- 190 - TOLKSDORF M., ROMATOWSKI H., SAILE M., WIEDEMANN H.R. -
Über Geschlecht Bestimmung aus dem Blutbilde und deren
Anwendung beim Hermaphroditismus.
... Asztl. Wschr., 10 : 1029, 1955.
- 191 - TURNER H.-H., ZANARTY J. -
Ovarian dysgenesis in identical twins : discrepancy
between nuclear chromatin pattern in somatic cells
and in blood cells.
... J. Clin. Endocr., 22 : 660, 1962.
- 192 - TURPIN R., LEJEUNE J., LAFOURCADE J., CHIGOT P.,
SALMON C. -
Présomption de monosygotisme en dépit d'un dimorphisme
sexuel. Sujet masculin XY et sujet neutre haplo X.
.. C.R. Acad. Sciences Paris, 252 : 2945, 1961.
- 193 - TURPIN R., LEJEUNE J. -
Etude dermatoglyphique de la paume des mongoliens
et de leurs parents et germains.
... Sem. Hop. Paris, 76 : 3955, 1963.
- 194 - TURPIN R., LEJEUNE J. -
Les chromosomes humains.
... 1 vol. Gauthier-Villars Edit. Paris, 1965.
- 195 - VAGUE J., NICOLINO J. -
Les dystrophies squelettiques du syndrome de Turner.
... Ann. Endocr., 24 : 482, 1963.
- 196 - VAGUE J. -
Les hypoplasies ovariennes primitives.
XX II Assises Françaises de Gynécologie. Masson
Edit. Paris, P. 89, 1963.
- 197 - VAGUE J., SIMONIN R., TEMINE-MORHANGE A., Ayme Y. -
Les hypoplasies ovariennes primitives in : Hypoplasie
et malformations de l'appareil génital interne de la
femme.
... Masson Edit., P. 90, 1964.

- 198 - VAGUE J., SERMENT H., BLANC B. -
Les hypoplasies ovariennes. Leur situation nosographique.
Actualités endocrinologiques. L'Expansion Edit., P.127
1968.
- 199 - VAN WIJK J., BLANKENBORG G., STOLTE L. -
XO/XX mosaicism and mongolism in the same person.
... Lancet, I : 171, 1964.
- 200 - VIANELLO M.-G., MASSIMO L. -
Aberrazioni del cromosoma X nel sesso femminile.
... Nineaerv. Pediat., 17 : 26, 1965.
- 201 - VOORHESS M.-L., VAHARU T., ASPILLAGA M.-J., GARDNER
L.-I. -
Sex chromosome mosaicism in girls with short stature.
... J. Pediat., 63 : 740, 1963.
- 202 - WANG H., MELNYK J., Mc DONALD L., UCHIDA I., CARR D.
GOLDENBERG B. -
Ring chromosomes in human beings.
... Nature, 195 : 733, 1962.
- 203 - WARKANY J., CHU E.-H., KAUDER E. -
Male pseudo-hermaphroditism and chromosomal mosaicism.
... Amer. J. Dis. Child., 104 : 172, 1962.
- 204 - WARREN J.-L., ERKMAN B., CHEATUM S., HOLMAN G. -
Hilus cell adenoma in a dysgenetic gonad with XO/XX
mosaicism.
... Lancet, I : 141, 1964.
- 205 - WILKINGS L., GRUMBACH M.-M., VAN WICK J. -
Chromosomal sex in "ovarian agenesis".
... J. Clin. Endocr., 14 : 1270, 1954.
- 206 - WILKINGS L. -
The diagnosis and treatment of endocrine disorders in
childhood and adolescence.
... 2. Edit. C. Thomas Edit. 1957.
- 207 - WILLIAMS E., ENGEL E., FORBES A. -
Thyroiditis and gonadal dysgenesis.
... New. Engl. J. Med., 270 : 805, 1964.

- 208 - ZOURLAS P.A., JONES H.-W. -
Clinical histologic and cytogenetic findings in male pseudohermaphroditism. III. Male pseudohermaphroditism with asymmetrical gonadal differentiation (mixed gonadal dysgenesis).
... Obst. Gynec., 26 : 48, 1965.
- 209 - BOCZKOWSKI K. -
Maternal age and the source of the X chromosome in an XO girl.
... A.J. Obst. Gynec. 95 : p. 593/594, 1966.
- 210 - BOCZKOWSKI K., TETER J. -
Mixed gonadal dysgenesis with 46 XY karyotype.
... Gynecologia, 1966, 162, 1, 69.
- 211 - BOCZKOWSKI K., TETER J. -
Clinical, histological and cytogenetic observations in intersexuality.
... Obstet. Gynec. 1966, 27, 1, 7.
- 212 - CAHEN. G. -
Aménorrhée primaire - Etude statistique.
Thèse Paris 1968.
-

